



**You have downloaded a document from  
RE-BUŚ  
repository of the University of Silesia in Katowice**

**Title:** Projektowanie i synteza pochodnych imidów aromatycznych o potencjalnych zastosowaniach w farmacji lub optoelektronice

**Author:** Roksana Rzycka-Korzec

**Citation style:** Rzycka-Korzec Roksana. (2020). Projektowanie i synteza pochodnych imidów aromatycznych o potencjalnych zastosowaniach w farmacji lub optoelektronice. Praca doktorska. Katowice : Uniwersytet Śląski

© Korzystanie z tego materiału jest możliwe zgodnie z właściwymi przepisami o dozwolonym użytku lub o innych wyjątkach przewidzianych w przepisach prawa, a korzystanie w szerszym zakresie wymaga uzyskania zgody uprawnionego.



UNIwersYTET ŚLĄSKI  
W KATOWICACH



Biblioteka  
Uniwersytetu Śląskiego



Ministerstwo Nauki  
i Szkolnictwa Wyższego



Uniwersytet Śląski w Katowicach  
Wydział Nauk  
Ścisłych i Technicznych  
Instytut Chemii

## ROZPRAWA DOKTORSKA

**mgr Roksana Rzycka-Korzec**

**„Projektowanie i synteza pochodnych imidów  
aromatycznych o potencjalnych zastosowaniach  
w farmacji lub optoelektronice”**

**PROMOTOR PRACY: PROF. DR HAB. INŻ. JAROSŁAW POLAŃSKI**

Katowice 2020

---

*Pragnę serdecznie podziękować mojemu promotorowi*  
***Prof. dr hab. inż. Jarosławowi Polańskiemu***  
*za wszelką pomoc w realizacji niniejszej pracy,*  
*cenne uwagi merytoryczne oraz opiekę promotorską*

*Dziękuję również:*

***Pracownikom*** Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze za wykonanie analizy elementarnej, badań DSC, elektrochemicznych oraz elektroluminescencji

***Dr Annie Mrozek-Wilczkiewicz*** oraz ***dr Katarzynie Malarz*** z Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego za wykonanie badań aktywności biologicznej

***Prof. dr hab. Janowi Małeckiemu*** z Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego za wykonanie obliczeń teoretycznych DFT

*Niniejszą pracę doktorską dedykuję  
moim przyjaciołom i najbliższym, a w szczególności  
mojej kochanej Babci, Mamie, Siostrze oraz Mężowi,  
którzy każdego dnia wspierają mnie we wszystkim co robię*

*Z całego serca dziękuję Wam*



## SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW I AKRONIMÓW .....	6
Streszczenie.....	9
Abstract .....	10
STRUKTURY CHEMICZNE OTRZYMANYCH ZWIĄZKÓW .....	11
1. CEL I ZAKRES PRACY .....	15
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA.....	17
2. 1. WPROWADZENIE .....	17
2. 2. MODYFIKACJE IMIDÓW ORAZ DIIMIDÓW AROMATYCZNYCH .....	17
2. 3. TIOSEMIKARBAZONY .....	19
2. 3. 1. Budowa TSc.....	20
2. 3. 2. Metody otrzymywania TSc .....	22
2. 3. 3. Aktywność biologiczna TSc .....	23
2. 3. 4. Właściwości chelatujące TSc a ich znaczenie w farmacji .....	30
2. 4. FRAGMENT PIPERYDINY, PIPERAZYNY ORAZ MORFOLINY W LEKACH ..	34
2. 5. NAFTALIMIDY .....	38
2. 5. 1. Typowe mechanizmy emisji w układach z naftalimidami .....	40
2. 5. 2. Naftalimidy jako cytotoksyki .....	46
2. 5. 3. Zastosowanie naftalimidów w barwieniu komórkowym .....	53
2. 5. 4. Naftalimidy jako sondy chemiczne .....	54
2. 5. 5. Zastosowanie naftalimidów w elektronice organicznej .....	55
2. 6. DIIMIDY AROMATYCZNE.....	57
3. BADANIA WŁASNE.....	59
3. 1. KONIUGATY IMIDÓW AROMATYCZNYCH Z TIOSEMIKARBAZONAMI .....	60
3. 1. 1. Synteza oraz charakterystyka NITs.....	61
3. 1. 2. Właściwości absorpcyjne NITs.....	73
3. 1. 3. Właściwości kompleksujące NITs .....	74
3. 1. 4. Aktywność biologiczna i właściwości kompleksujące NITs oraz TSc.....	77
3. 2. OTRZYMYWANIE ORAZ CHARAKTERYSTYKA NDITs I PMITs.....	81
3. 2. 1. Właściwości absorpcyjne i kompleksujące oraz aktywność biologiczna NDITs i PMITs .....	87
3. 3. 2-HYDROKSYFENYLOWE POCHODNE 3-IMINO-1,8-NAFTALIMIDÓW .....	89
3. 3. 1. Otrzymywanie oraz charakterystyka – 3-NNI.....	90
3. 3. 2. Otrzymywanie oraz charakterystyka - 3-ANI .....	93

3. 3. 3. Porównanie właściwości absorpcyjnych i termicznych 3-NNI oraz 3-ANI .....	96
3. 3. 4. Synteza oraz charakterystyka 2-hydroksyfenylowych pochodnych 3-imino-1,8-naftalimidowych – ImNI.....	99
3. 3. 5. Właściwości optyczne ImNI .....	106
3. 3. 6. Właściwości termiczne ImNI.....	113
3. 3. 7. Właściwości elektrochemiczne ImNI.....	115
3. 3. 8. Właściwości elektroluminescencyjne ImNI.....	118
3. 3. 9. Aktywność biologiczna ImNI .....	121
4. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA .....	127
4. 1. SPRZĘT LABORATORYJNY WYKORZYSTYWANY DO SYNTEZ .....	127
4. 2. METODY SPEKTRALNE ORAZ APARATURA POMIAROWA .....	128
4. 3. BADANIA WŁAŚCIWOŚCI CHELATUJĄCYCH .....	131
4. 4. BADANIA AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ .....	132
4. 5. POMIARY CYKLICZNEJ WOLTAMPEROMETRII (CV) .....	134
4. 6. PRZYGOTOWANIE WARSTW, BLEND Z PVK:PBD ORAZ DIOD OLED .....	135
4. 7. OBLICZENIA TEORETYCZNE DFT.....	136
4. 8. ODCZYNNIKI CHEMICZNE .....	137
4. 9. SYNTEZA NAFTALTIOSEMIIMIDÓW – NITs.....	138
4. 10. SYNTEZA NAFTALTIOSEMIIMIDÓW – NDITs.....	146
4. 11. SYNTEZA PIROMELITOTIOSEMIIMIDÓW – PMITs .....	149
4. 12. SYNTEZA 3 - NITRONAFTALIMIDÓW – 3-NNI .....	151
4. 13. SYNTEZA 3 - AMINONAFTALIMIDÓW – 3-ANI.....	155
4. 14. SYNTEZA IMINONAFTALIMIDÓW – ImNI .....	160
5. PODSUMOWANIE .....	169
6. BIBLIOGRAFIA .....	173
7. SPIS RYSUNKÓW .....	196
8. SPIS TABEL.....	200
9. CURRICULUM VITAE .....	201
10. DOROBK NAUKOWY .....	202
10. 1. PUBLIKACJE.....	202
10. 2. KONFERENCJE NAUKOWE MIĘDZYNARODOWE .....	203
10. 3. KONFERENCJE NAUKOWE KRAJOWE.....	203

## WYKAZ SKRÓTÓW I AKRONIMÓW

**A** – absorbcja (ang. *Absorbance*),  
**AC** ( $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ ) – aceton,  
**ACN** ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) – acetonitryl,  
**ACQ** - wygaszanie emisji (ang. *Aggregation-Caused Quenching*),  
**AIE** - emisja indukowana agregacją (ang. *Aggregation-Induced Emission*),  
**Al** – katoda glinowa diody elektroluminescencyjnej,  
**Ald** – aldehyd,  
**Ami** – amina,  
**c** – stężenie, mol/l,  
 **$\text{CDCl}_3\text{-d}$**  – chloroform deuterowany,  
 **$\text{CHCl}_3$**  – chloroform,  
 **$^{13}\text{C}$  NMR** – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego węgla  $^{13}\text{C}$ ,  
**cNDI** – podstawione w rdzeniu naftaldiimidu,  
**COSY** – spektroskopia korelacyjna 2D (ang. *Correlation Spectroscopy*),  
**CR** – pozostałość związku po podgrzaniu do 800 °C w azocie podczas analizy termogravimetrycznej,  
**CV** – woltamperometria cykliczna (ang. *Cyclic Voltammetry*),  
**DCM** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) – dichlorometan do badań spektroskopowych,  
**DFT** – teoria funkcjonałów gęstości (ang. *Density Functional Theory*),  
**DMSO ( $\text{DMSO-d}_6$ )** – dimetylosulfotlenek deuterowany,  
**DNA** – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *Deoxyribonucleic Acid*),  
**dNTP** – trifosforany deoksyrybonukleotydów (ang. *Deoxyribonucleotide Triphosphate*),  
**DOS** – gęstość stanów elektronowych (ang. *Density of State*),  
**Dp44mT** - di-2-pirydyloketon 4,4-dimetylo-3-tiosemikarbazonu,  
**DSC** – skaningowa kalorymetria różnicowa (ang. *Differential Scanning Calorimetry*),  
**DTG** – różniczkowa krzywa termogravimetryczna,  
**EA** – powinowactwo elektronowe, eV (ang. *Electron Affinity*),  
**Eg** – przerwa energetyczna, eV,  
**EL** – elektroluminescencja (ang. *Electroluminescence*),  
**EML** – warstwa emisyjna (ang. *Emissive Layer*),  
**ER** – retikulum endoplazmatyczne (ang. *Endoplasmic reticulum*),  
**ESIPT** - wewnątrzcząsteczkowy transfer protonu, który zachodzi przez stan wzbudzony (ang. *Excited State Intramolecular Proton Transfer*),  
 **$\text{Et}_3\text{N}$**  – trietyloamina,  
 **$E_{\text{red(onset)}}$**  – początkowy potencjał redukcji, V,  
**ETL** – warstwa transportująca elektrony (ang. *Electron-Transporting Layer*),  
**EtOH** – alkohol etylowy, etanol,  
 **$E_{\text{utl(onset)}}$**  – początkowy potencjał utleniania, V,  
**FRET** - rezonansowy transfer energii fluorescencji (ang. *Fluorescence Resonance Energy Transfer*),  
**FT-IR** – analiza spektroskopowa w zakresie podczerwieni (ang. *Transform Infrared Spectroscopy*),  
**GSIPT** - wewnątrzcząsteczkowy transfer protonu, który zachodzi przez stan podstawowy (ang. *Ground State Intramolecular Proton Transfer*),  
**HCT 116** – linia komórkowa ludzkiego raka okrężnicy stosowana w badaniach przesiewowych,

**HMQC** – heterojądrowa korelacja z detekcją przejść wielokwantowych 2D (ang. *Heteronuclear Multiple Quantum Correlation*),  
**<sup>1</sup>H NMR** – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego protonu <sup>1</sup>H,  
**HOMO** – najwyższy obsadzony orbital molekularny (ang. *Highest Occupied Molecular Orbital*),  
**HTL** – warstwa transportująca dziury (ang. *Hole-Transporting Layer*),  
**LED** - dioda elektroluminescencyjna (ang. *Light-emitting Diode*),  
**IC<sub>50</sub>** – połowa maksymalnego stężenia hamującego, μM,  
**ICT** - proces wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia ładunku od donora do akceptora (ang. *Internal Charge Transfer*),  
**I<sub>EL</sub>** – intensywność EL dla U<sub>EL</sub>,  
**I<sub>ELmaks</sub>** – najwyższa wartość intensywności EL,  
**Im** – iminy,  
**ImNI** – iminonaftalimidy,  
**IP** – potencjał jonizacji, eV (ang. *Ionization Potential*),  
**ITO** – anoda zbudowana z roztworu stałego tlenku indu(III) i tlenku cyny(IV) (ang. *Indium Tin Oxide*),  
**KBr** - bromek potasu,  
**LogP** – współczynnik podziału,  
**LUMO** – najniższy nieobsadzony orbital molekularny (ang. *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*),  
**M** – masa molowa, g/mol,  
**MAM** – błona związana z mitochondriami (ang. *Mitochondria-Associated Membrane*),  
**MeOH** – alkohol metylowy, metanol do badań spektroskopowych,  
**MOC** - współczynnik nakładania się Mandera,  
**MTS** – kolorymetryczny test cytotoksyczności,  
**NaOH** – wodorotlenek sodu,  
**NDA** - dibezwodnik kwasu 1,4,5,8-naftalotetrakarboksylowego,  
**NDI** – naftaldiimidy,  
**NDITs** – naftaltiosemidiimidy,  
**NI** – naftalimidy,  
**NITs** – naftaltiosemiimidy,  
**NMR** – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. *Nuclear Magnetic Resonance*),  
**OLED** – organiczna dioda elektroluminescencyjna (ang. *Organic Light-Emitting Diode*),  
**OPV** – organiczne ogniwa fotowoltaiczne (ang. *Organic Photovoltaic Solar Cells*),  
**PBD** - warstwa emisyjna zbudowana z 2-(4-*tert*-butylofenylo)-5-(4-bifenilo)-1,3,4-oksadiazolu,  
**PBS** – bufor fosforanowy soli fizjologicznej,  
**PCC** - współczynnik korelacji Pearsona,  
**PCM** - spolaryzowany model ciągły (ang. *Polarizable Continuum Model*),  
**PCR** – reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *Polymerase Chain Reaction*),  
**Pd/C** – 10 % pallad na węglu aktywnym (katalizator),  
**PEDOT** – warstwa przewodząca zbudowana z polietylenodioksytofeny,   
**PET** - fotoindukowany transport elektronów (ang. *Photoinduced Electron Transfer*),  
**PIs** – poliimidy,  
**PL** – fotoluminescencja (ang. *Photoluminescence*),  
**PMI** – piromelitodiimidy,

**PMITs** – piromelittiosemidiimidy,  
**PSS** – warstwa przewodząca zbudowana z polistyrenosulfonianu,  
**PVK** – warstwa emisyjna zbudowana z poli-N-winylokarbazolu,  
**RDI** – peryleny,  
**RNA** – kwas rybonukleinowy (ang. *Ribonucleic Acid*),  
**RNR** – reduktaza rybonukleotydowa (ang. *Ribonucleotide Reductase*),  
**ROS** – reaktywne formy tlenu (ang. *Reactive Oxygen Species*),  
**Sc** – semikarbazony (ang. *Semicarbazones*),  
**TBI** – Conteben, tiosemikarbazon aldehydu p-acetylo-amino-benzoesowego,  
**TFA** – kwas trifluorooctowy (ang. *Trifluoroacetic Acid*),  
**TG** – krzywa termograwimetryczna,  
**TGA** – analiza termograwimetryczna (ang. *Thermogravimetric Analysis*),  
**Ts** – tiosemikarbazyd (ang. *Thiosemicarbazides*),  
**TSc** – tiosemikarbazony (ang. *Thiosemicarbazones*),  
**T<sub>5%</sub>** – temperatura określająca 5% ubytek masy, °C,  
**T<sub>10%</sub>** – temperatura określająca 10% ubytek masy, °C,  
**T<sub>g</sub>** – temperatura zeszklenia, °C,  
**T<sub>k</sub>** – temperatura krystalizacji, °C,  
**T<sub>max</sub>** – maksimum temperatury procesu rozkładu, °C,  
**T<sub>t</sub>** – temperatura topnienia, °C,  
**U<sub>EL</sub>** – najniższe napięcie dla widocznej EL, V,  
**U<sub>ELmaks</sub>** – napięcie dla **I<sub>ELmaks</sub>**, V,  
**UV-Vis** – spektroskopia świetlna promieniowania elektromagnetycznego leżącego w zakresie bliskiego ultrafioletu i podczerwieni („UV”) oraz światła widzialnego („Vis”) (ang. *Ultraviolet-Visible Spectroscopy*),  
**WOLED** – biała organiczna dioda elektroluminescencyjna (ang. *White Organic Light Emitting Diode*),  
**λ<sub>EL</sub>** – długość fali w maksimum pasma emisji elektroluminescencji, nm,  
**λ<sub>em</sub>** – długość fali w maksimum pasma emisji promieniowania UV-Vis, nm,  
**λ<sub>maks</sub>** – długość fali w maksimum pasma absorpcji promieniowania UV-Vis, nm,  
**λ<sub>wzb</sub>** – długość fali wzbudzającej, nm,  
**ε** – molowy współczynnik absorpcji, dm<sup>3</sup> · mol<sup>-1</sup> · cm<sup>-1</sup>,  
**ν** – liczba falowa, cm<sup>-1</sup>,  
**Δν** – przesunięcie Stokesa, nm,  
**3-NNI** – 3-nitronaftalimidy,  
**3-ANI** – 3-aminonaftalimidy,  
**3-AP** – Triapina; tiosemikarbazon 3-aminopirydyno-2-karboksaldehydu;

## Streszczenie

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było projektowanie i synteza pochodnych imidów aromatycznych jako potencjalnie aktywnych fragmentów nowych leków oraz materiałów dla elektroniki organicznej. Pierwsza grupa badanych związków obejmowała koniugaty fragmentu naftalowego lub ftalowego z funkcją tiosemikarbazonową obejmującą nienasycone sześcioczłonowe pierścienie, takie jak piperydynę, piperazynę oraz morfolinę. Druga grupa związków obejmowała pochodne iminonaftalimidowe otrzymane w wyniku wprowadzenia do części imidowej podstawników alifatycznych lub aromatycznych oraz utworzenie wiązania iminowego w pozycji 3 rdzenia 1,8-naftalimidowego poprzez kondensację amin z pochodnymi aldehydów salicylowych.

W ramach pracy doktorskiej otrzymano i zbadano 51 związków małowcząsteczkowych, które podzielono na następujące podgrupy: naftaltiosemiimidy (NITs), naftaltiosemiidiimidy (NDITs), piromelilotiosemiidiimidy (PMITs), 3-nitronaftalimidy (3-NNI), 3-aminonaftalimidy (3-ANI) oraz iminonaftalimidy (ImNI). Strukturę chemiczną otrzymanych związków charakteryzowano metodami spektroskopowymi:  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, COSY, HMQC, FT-IR, a czystość określano za pomocą analizy elementarnej. Dla otrzymanych związków wykonano badania fizykochemiczne oraz biologiczne, jak również dokonano analizy wprowadzonych zmian strukturalnych na ich wybrane właściwości. Pochodne tiosemikarbazonów (NITs, NDITs, PMITs) badano pod kątem wykazywanych właściwości kompleksujących różnych jonów metali, jak również ich aktywności biologicznej względem linii komórkowej raka jelita grubego HCT 116p53+/+ i HCT 116p53/- oraz raka piersi MCF-7. W toku badań wykazano zmniejszenie zdolności kompleksowania  $\text{Cu}^{2+}$  oraz  $\text{Fe}^{3+}$  przez NITs w porównaniu do aktywnych biologicznie analogów TSc, co spowodowane jest zawadą steryczną w części imidowej. Ponadto nie wykazano właściwości cytotoksycznych tych związków względem badanych linii nowotworowych. Natomiast dla pochodnych iminowych (ImNI) wykonano podstawową charakterystykę kluczowych właściwości: termicznych (TGA, DSC), elektrochemicznych (CV), optycznych (UV-Vis i PL) w roztworze i ciele stałym w postaci warstw i blend, na podstawie których określono możliwość wykorzystania tych związków w elektronice organicznej. Zdolność do elektroluminescencji (EL) badano na diodach typu OLED, gdzie związek pełnił rolę warstwy bądź jej komponentu z PVK:PBD. Jeden z badanych związków (ImNI 3a) wykazywał interesujące właściwości elektroluminescencyjne zarówno sam jak i w postaci komponentu z PVK:PBD o zawartości wagowej równej 2%. Ponadto, ze względu na brak cytotoksyczności ImNI względem HCT 116, związki te badano również pod kątem ich zastosowania jako potencjalnych barwników fluorescencyjnych w bioobrazowaniu. W toku tych badań wykazano, że zarówno 3-ANI 1 jak i ImNI: 1a, 1b można z powodzeniem zastosować do wybarwiania żywych komórek. Z kolei badania sublokalizacji ImNI 1b wykazały, że związek ten wybarwia mitochondrium oraz siateczkę śródplazmatyczną. Przeprowadzone badania, pozwoliły na określenie przydatności nowych związków w farmacji i organicznej elektronice.

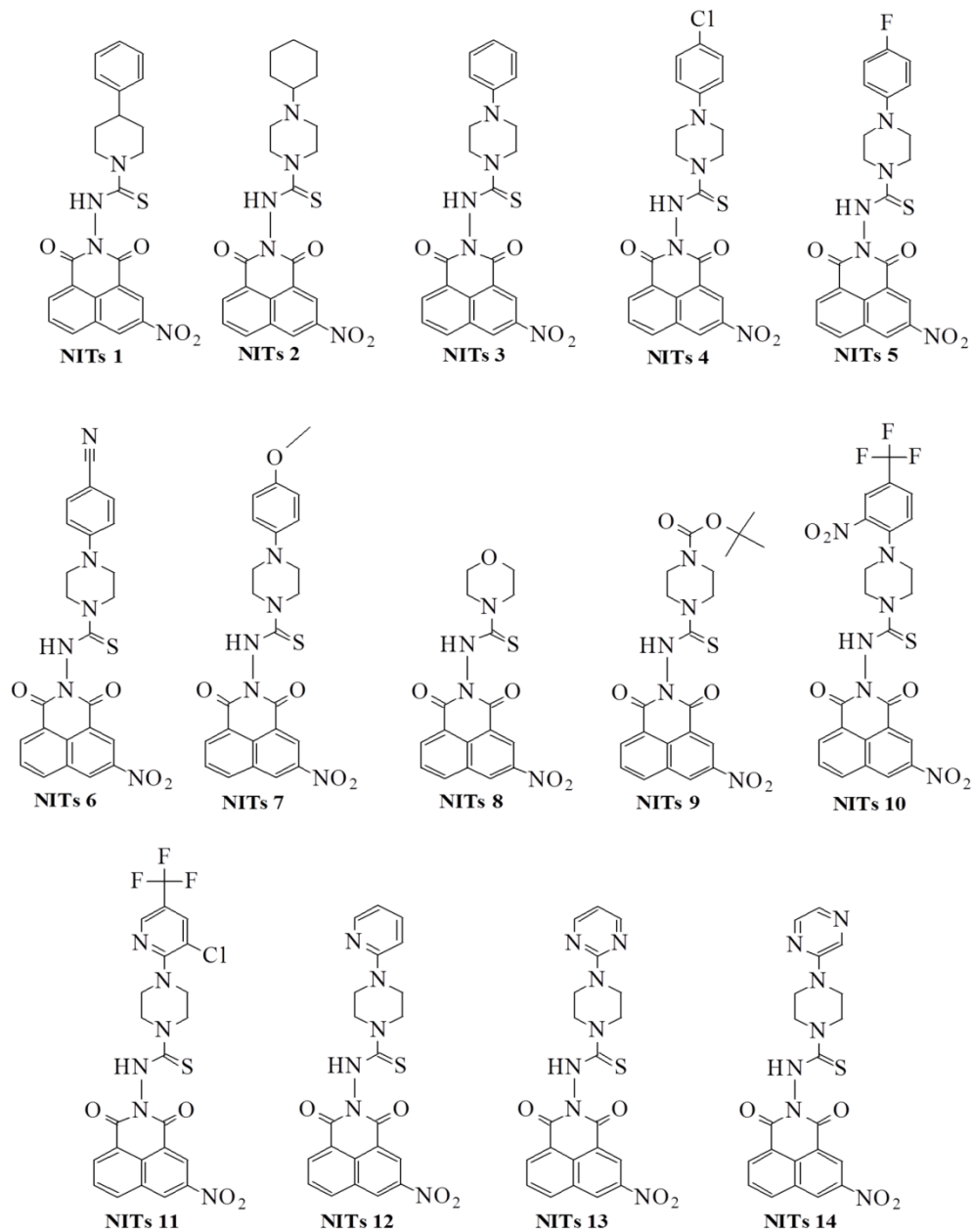
## Abstract

The purpose of this study was to design and synthesize aromatic imides as potential active fragments of new drugs and materials for organic electronics. The first group of tested compounds was formed by conjugating naphthalic or phthalic fragment with thiosemicarbazone containing unsaturated six-membered rings of piperidine, piperazine and morpholine. The second group was iminaphthalimides obtained by introducing aliphatic or aromatic substituents into the imide part and forming an imine bond located in position 3 of the 1,8-naphthalimide core by the condensation of amines with salicylaldehydes.

As a part of this study, 51 compounds were obtained and tested. Following subgroups of these compounds can be indicated: naphthaltiosemiimides (NITs), naphthaltiosemiimides (NDITs), pyromellitithiosemiimides (PMITs), 3-nitronaphthalimides (3-NNI), 3-aminonaphthalimides and iminonaphthalimides (ImNI). Chemical structure of the obtained compounds was determined using the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR method, while purity was determined by elemental analysis. The physico-chemical and biological tests were performed for the compounds obtained to allow the structure-activity (property) study. Thiosemicarbazones (NITs, NDITs, PMITs) were tested for their complexing capability vs. various metal ions as well as biological activity against the HCT 116p53+/+; HCT 116p53 -/- colorectal and MCF-7 breast cancer cell lines. The study showed a reduction in the ability to complex  $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Fe}^{3+}$  by NITs compared to biologically active TSc analogues. This could be explained by the steric hindrance in the imide part. In addition, no cytotoxic properties of these compounds have been demonstrated for the tumor lines tested. However, for imine derivatives (ImNI) the basis characteristics were performed in relation to the measured properties: thermal (TGA, DSC), electrochemical (CV), optical (UV-Vis and PL) in solution and solid (layers or blends). This specifies a potential for the application of these compounds in organic electronics. Electroluminescence (EL) was tested in OLED diodes, where the compound played a role of a layer or a component with PVK:PBD. The best electroluminescent properties both alone and in a form of a component from PVK: PBD was shown by compound ImNI 3a in a weight content of 2%. In addition, due to the lack of cytotoxicity of ImNI to HCT 116, these compounds were also tested for their potential use as fluorescent dyes in bioimaging. These studies showed that both 3-ANI 1 and ImNI: 1a, 1b can be successfully used for imaging live cells. In turn, studies on sublocation of ImNI 1b showed that the compound stains the mitochondria and endoplasmic reticulum. The conducted research allowed us to determine the usefulness of the novel compounds in pharmacy and organic electronics.

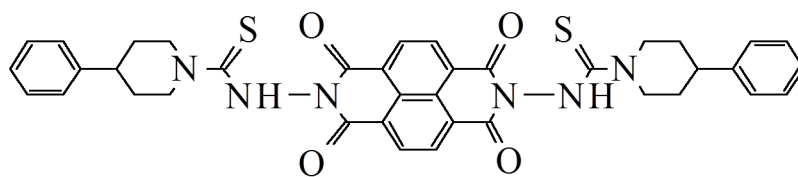
# STRUKTURY CHEMICZNE OTRZYMANYCH ZWIĄZKÓW

## NAFTALTIOSEMIIMIDY – NITs

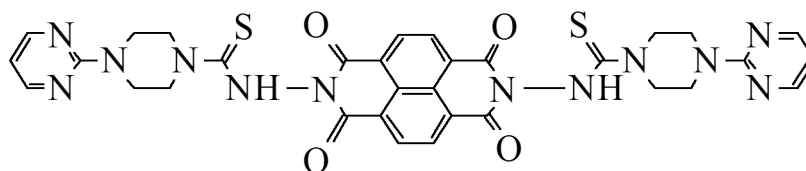




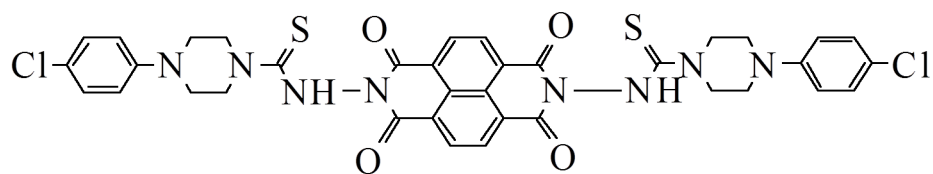
## NAFTALTIOSEMIDIIMIDY – NDITs



**NDITs 1**

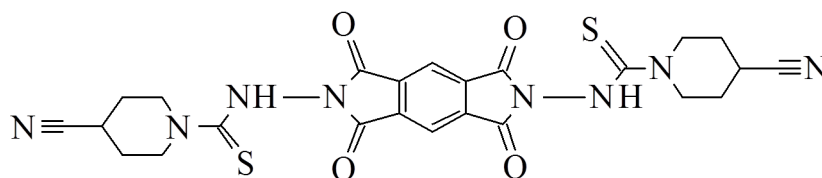


**NDITs 2**

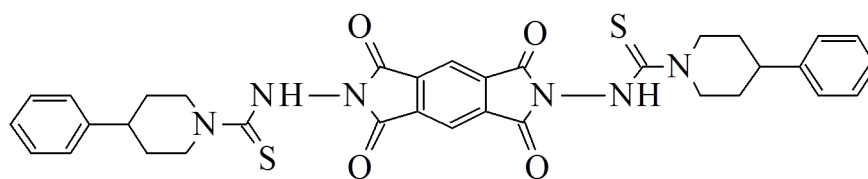


**NDITs 3**

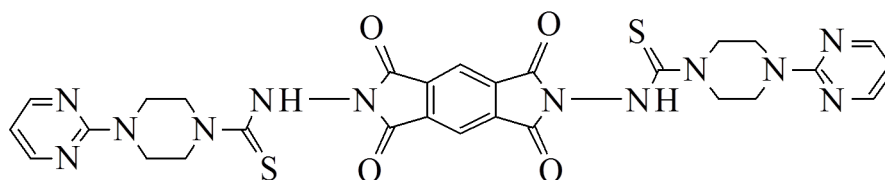
## PIROMELITOTIOSEMIDIIMIDY - PMITs



**PMITs 1**

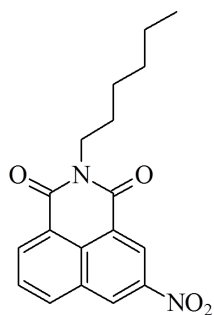


**PMITs 2**

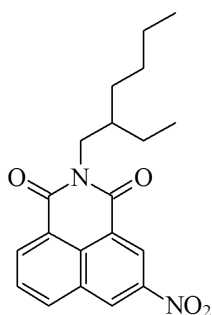


**PMITs 3**

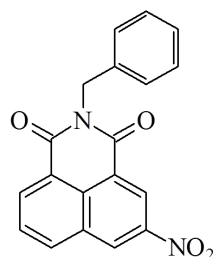
### 3-NITRONAFTALIMIDY - 3-NNI



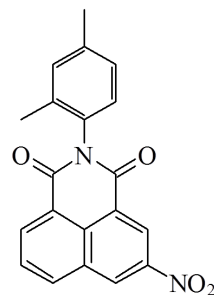
3-NNI 1



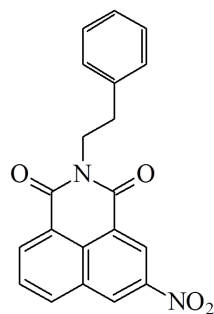
3-NNI 2



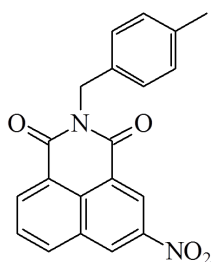
3-NNI 3



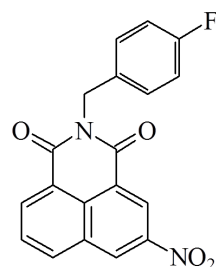
3-NNI 4



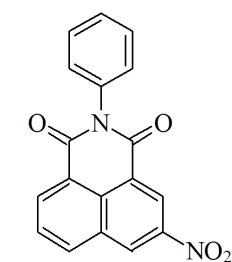
3-NNI 5



3-NNI 6

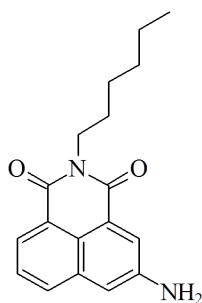


3-NNI 7

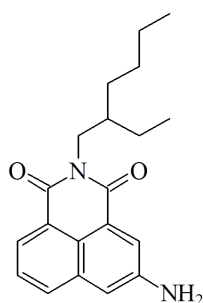


3-NNI 8

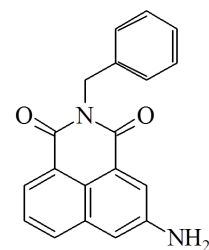
### 3-AMINONAFTALIMIDY - 3-ANI



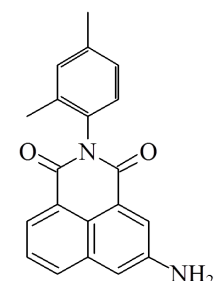
3-ANI 1



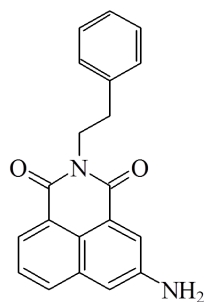
3-ANI 2



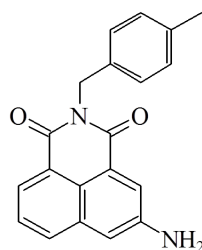
3-ANI 3



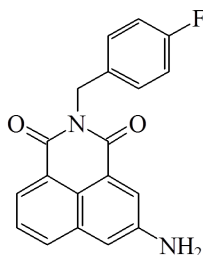
3-ANI 4



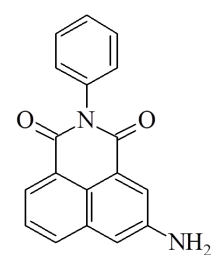
3-ANI 5



3-ANI 6

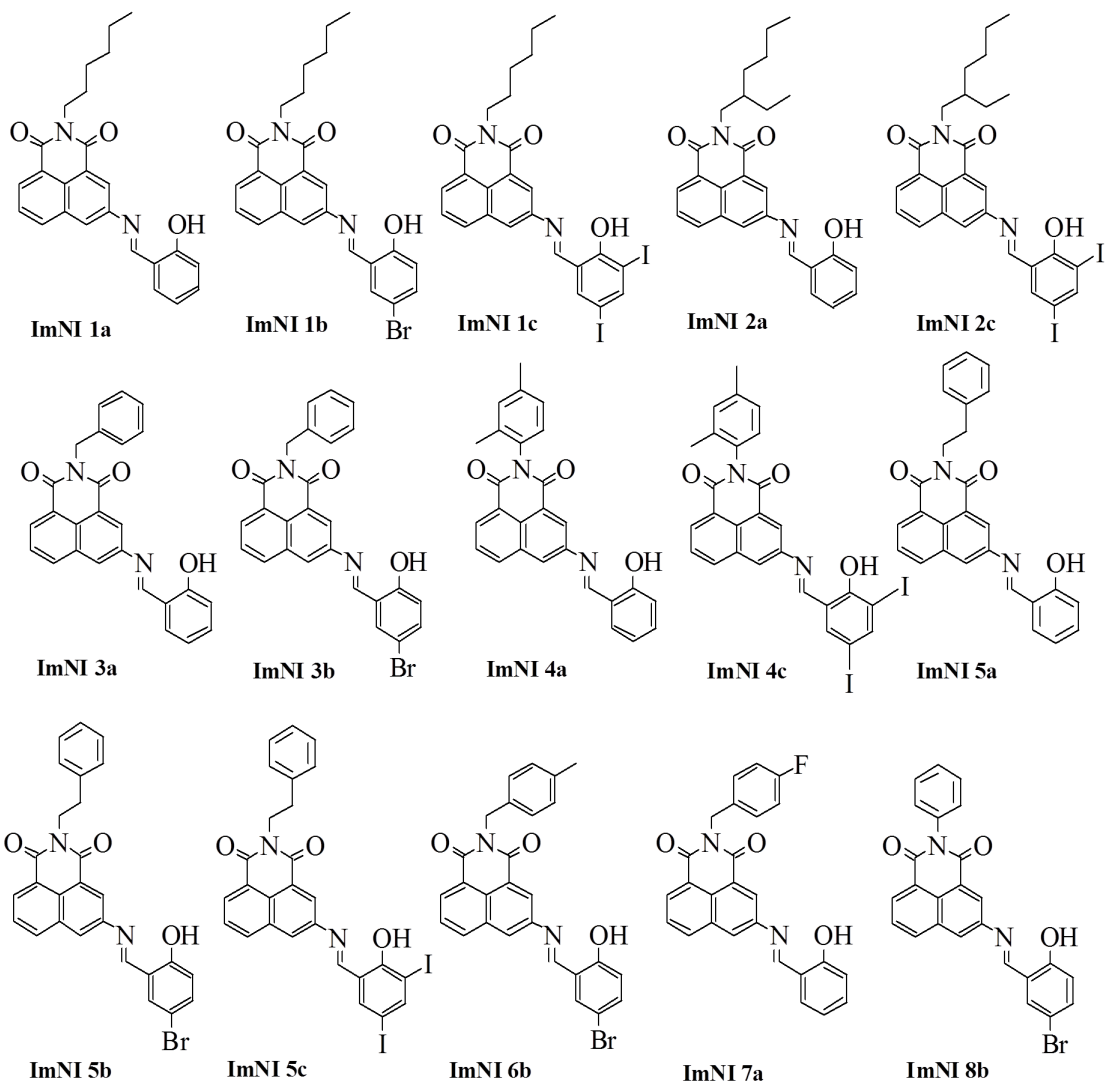


3-ANI 7



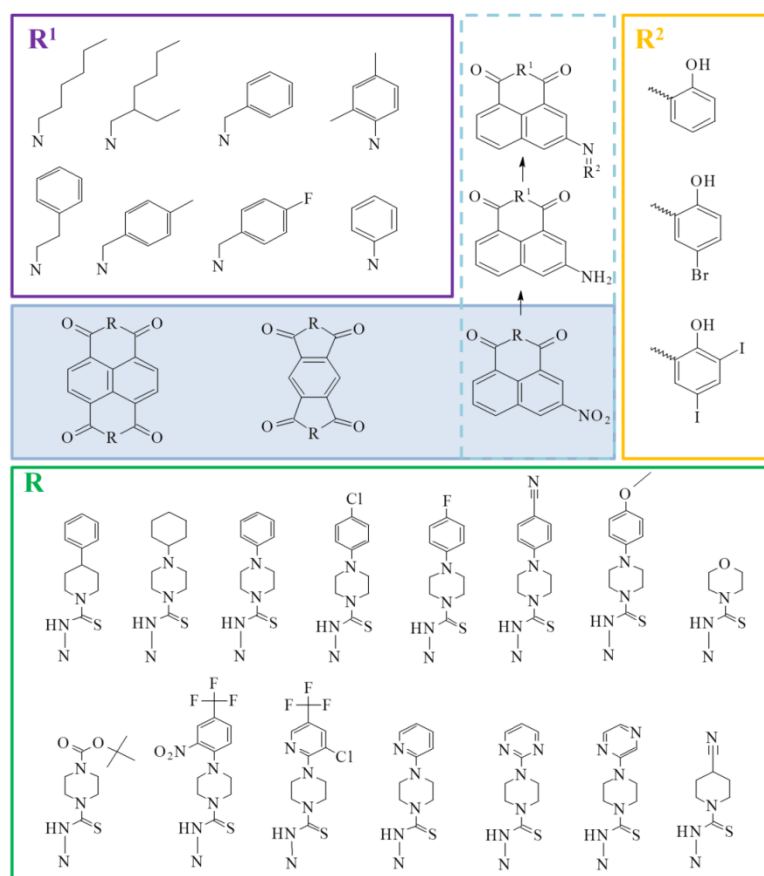
3-ANI 8

## IMINONAFTALIMIDY - ImNI



# 1. CEL I ZAKRES PRACY

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było projektowanie i synteza pochodnych imidów aromatycznych jako potencjalnie aktywnych fragmentów nowych leków oraz materiałów dla elektroniki organicznej. Pierwsza grupa badanych związków obejmowała koniugaty fragmentu naftalowego lub ftalowego z funkcją tiosemikarbazonową obejmującą nienasycone sześciocząłkowe pierścienie, takie jak piperydynę, piperazynę oraz morfolinę (*podstawniki R*). Pochodne tiosemikarbazonów TSc jako fragmenty potencjalnych leków projektowane są od szeregu lat w Zakładzie Chemii Organicznej (UŚ) w grupie badawczej prof. J. Polańskiego. Modyfikacje obejmowały również wprowadzenie do części imidowej grup alifatycznych i aromatycznych (*podstawniki R<sup>1</sup>*) oraz utworzenie wiązania iminowego w pozycji 3 rdzenia 1,8-naftalimidowego poprzez kondensację amin z pochodnymi aldehydów salicylowych (2-hydroksybenzaldehydem, 5-bromo-2-hydroksybenzaldehydem, 3,5-dijodo-2-hydroksybenzaldehydem) (*podstawniki R<sup>2</sup>*) (Rys. 1).



Rysunek 1. Modyfikacje imidów aromatycznych.

Dla otrzymanych związków wykonano badania fizykochemiczne oraz biologiczne, jak również dokonano analizy wprowadzonych zmian strukturalnych na ich wybrane właściwości. Badania właściwości fizykochemicznych obejmowały: stabilność termiczną określaną za pomocą analizy termogravimetrycznej (TGA) oraz różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC), a także absorpcję (UV-Vis) i emisję (PL) w rozpuszczalnikach o różnej polarności oraz ciele stałym w postaci warstw i blend z PVK:PBD, a także cykliczną woltamperometrię (CV), elektroluminescencję (EL) i kompleksowanie różnych kationów metali w roztworze. Natomiast aktywność biologiczną określano względem komórek nowotworowych jelita grubego oraz piersi. Poszczególne związki zbadano również pod kątem ich zastosowania jako potencjalnych barwników fluorescencyjnych w bioobrazowaniu.

### **Zakres pracy obejmuje:**

Projektowanie, syntezę oraz charakterystykę spektroskopową nowych pochodnych imidów i diimidów aromatycznych zawierających wiązanie imidowe i/lub iminowe. Strukturę chemiczną wszystkich otrzymanych związków potwierdzano za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego protonu  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR, a także w zakresie podczerwieni FT-IR oraz analizy elementarnej. Otrzymane związki podzielono na następujące grupy (*Tabela 1.*):

Tabela 1. Klasyfikacja otrzymanych związków.

POCHODNE TIOSEMIKARBAZONÓW	POCHODNE NAFTALIMIDÓW
naftaltiosemiimidy - <b>NITs</b> naftaltiosemidiimidy - <b>NDITs</b> piromelitotiosemidiimidy - <b>PMITs</b>	3-nitronaftalimidy - <b>3-NNI</b> 3-aminonaftalimidy - <b>3-ANI</b> iminonaftalimidy - <b>ImNI</b>

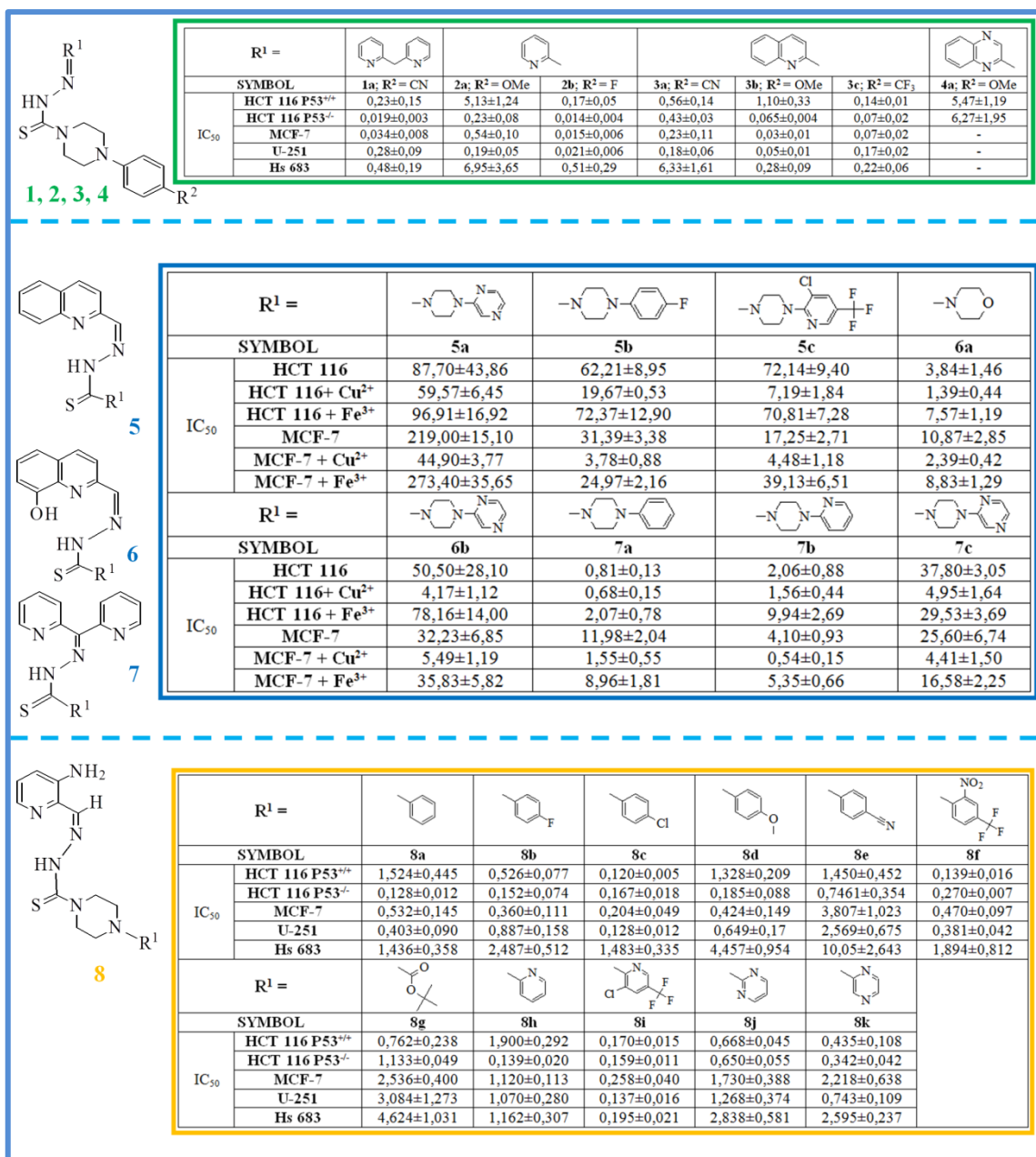
## 2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

### 2. 1. WPROWADZENIE

Związki organiczne zawierające w swojej strukturze pierścień naftalenowy należą do tak zwanych struktur uprzywilejowanych (privileged structures), które często stanowią fragmenty leków. Są więc przedmiotem zainteresowania chemii, biologii czy biofizyki. Z roku na rok sukcesywnie zwiększa się liczba publikowanych artykułów dotyczących możliwości zastosowania pochodnych naftalimidowych. Wynika to głównie z wykazywanych przez nie interesujących właściwości. Związki tego typu są interesującymi komponentami elektroniki, charakteryzując się: stosunkowo wąską przerwą energetyczną, zdolnością do emisji w roztworze i ciele stałym, aktywnością elektrochemiczną, jak również możliwością oddziaływania z DNA poprzez interkalację, przez co wykazują interesujące kierunki aktywności biologicznej. Ponadto część imidową można w bardzo prosty sposób modyfikować. Szybka i tania synteza przeprowadzana przy użyciu łatwo dostępnych rozpuszczalników stanowi zaś pożądaną cechę potencjalnych leków.

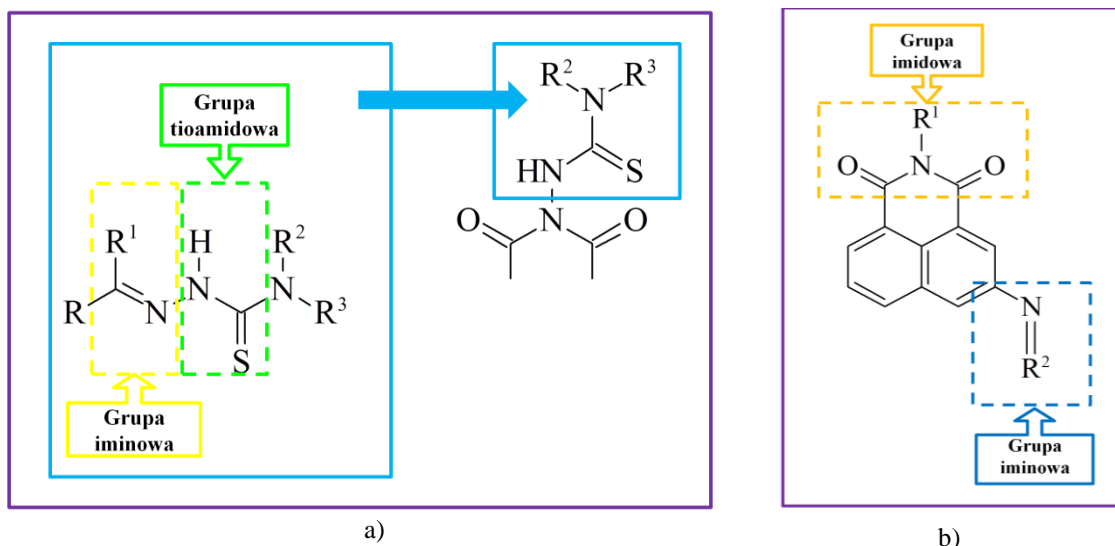
### 2. 2. MODYFIKACJE IMIDÓW ORAZ DIIMIDÓW AROMATYCZNYCH

Do tej pory w zespole Profesora J. Polańskiego przeprowadzono badania dotyczące projektowania, syntezy oraz aktywności biologicznej nowych pochodnych tiosemikarbazonów (TSc) o strukturach pokazanych na *Rysunku 2*. Cykl badań obejmował sprawdzenie cytotoksyczności związków względem nowotworu jelita grubego HCT 116, piersi MCF-7 i mózgu U-251/Hs 683. Wykorzystywane w procesie syntezy tiosemikarbazyny otrzymywano zgodnie z procedurą opisaną w publikacji [1-4]. Prace te zainspirowały moje zainteresowania tą grupą związków. Podjęłam więc kolejną próbę modyfikacji TSc poprzez koniugację dwóch odrębnych jednostek posiadających szeroki zakres właściwości opisanych w literaturze, tj. imidów aromatycznych oraz tiosemikarbazonów. W poprzednio opisanych pracach grupy Polańskiego, TSc otrzymywano w wyniku kondensacji tiosemikarbazydów z aldehydami lub ketonami. W ramach mojej pracy doktorskiej tiosemikarbazyny kondensowano z bezwodnikami kwasowymi (*Rys. 3a*).



Rysunek 2. TSc zaprojektowane i otrzymane w zespole Profesora J. Polańskiego. Wyniki badań dotyczące aktywności związków opisano w następujących publikacjach a) 1, 2, 3, 4 [1], b) 5, 6, 7 [3], c) 8 [4].

Zarówno pierścień naftalenowy jak i tiosemikarbazon jako odrębne ugrupowania wykazują aktywność przeciwnowotworową. W literaturze opisano tylko trzy pochodne bezwodnika 1,8-naftalowego z ugrupowaniem tiosemikarbazonu, dla których wykazano aktywność przeciwwirusową wobec wirusa opryszczki pospolitej HSV-1 oraz HSV-2 [5]. Natomiast brak jest informacji na temat właściwości fizykochemicznych oraz aktywności przeciwnowotworowej otrzymanej przeze mnie klasy związków.



Rysunek 3. Modyfikacja a) części imidowej pochodnych **NITs**, **NDITs** i **PMITs** oraz b) bezwodnika 3-nitro-1,8-naftalowego.

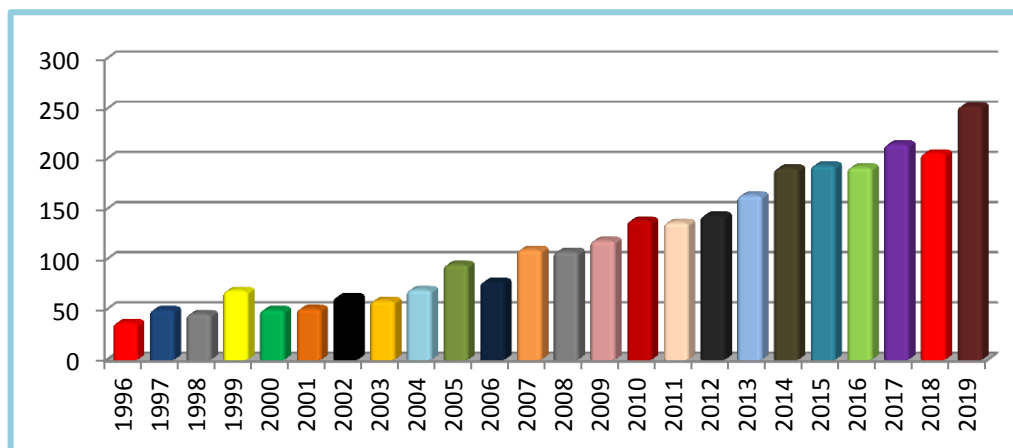
Kolejna modyfikacja bezwodnika 3-nitro-1,8-naftalowego, uwzględnia wprowadzenie alkilowych i arylowych podstawników imidowych oraz utworzenie wiązania iminowego w pozycji 3 w celu otrzymania iminonaftalimidów (Rys. 3b). Dotychczas opisane pochodne naftalimidów w części imidowej posiadały głównie N-heksyloaminę. Związki tego typu charakteryzują się wąską przerwą energetyczną, wysoką stabilnością termiczną, jak również obserwowano w ich przypadku zdolność do elektroluminescencji [6]. Synteza i scharakteryzowanie większej liczby (szeregu) analogów pozwolić powinno na zobrazowanie zależności pomiędzy budową tych związków a wykazywanymi przez nie właściwościami. Pochodne imidów aromatycznych znajdują zastosowanie zarówno w bioobrazowaniu jak i w organicznych diodach elektroluminescencyjnych OLED (ang. *Organic Light Emitting Diode*). Wybór tej klasy związków dedykowany farmacji oraz optoelektronice jest więc w pełni uzasadniony. W dalszej części pracy przedstawiono przegląd literaturowy poszczególnych grup związków.

## 2. 3. TIOSEMIKARBAZONY

Tiosemikarbazony to klasa związków, które zyskały uwagę w chemii medycznej głównie ze względu na ich szerokie spektrum aktywności biologicznej [1, 2, 7, 8]. Zainteresowanie TSc na przestrzeni lat znacznie wzrosło od pierwszego raportu



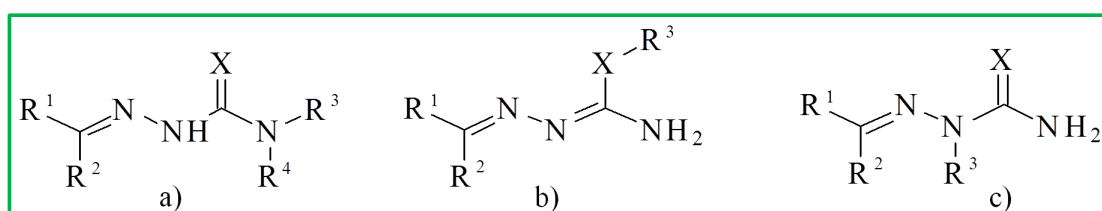
w 1946 roku [9] do tysięcy artykułów opublikowanych w 2019 roku [1, 10], co przedstawiono na poniższym wykresie (Rys. 4, źródło *sciencedirect.com*.)



Rysunek 4. Artykuły na temat pochodnych TSc opublikowane w bazie *sciencedirect.com*.

### 2. 3. 1. Budowa TSc

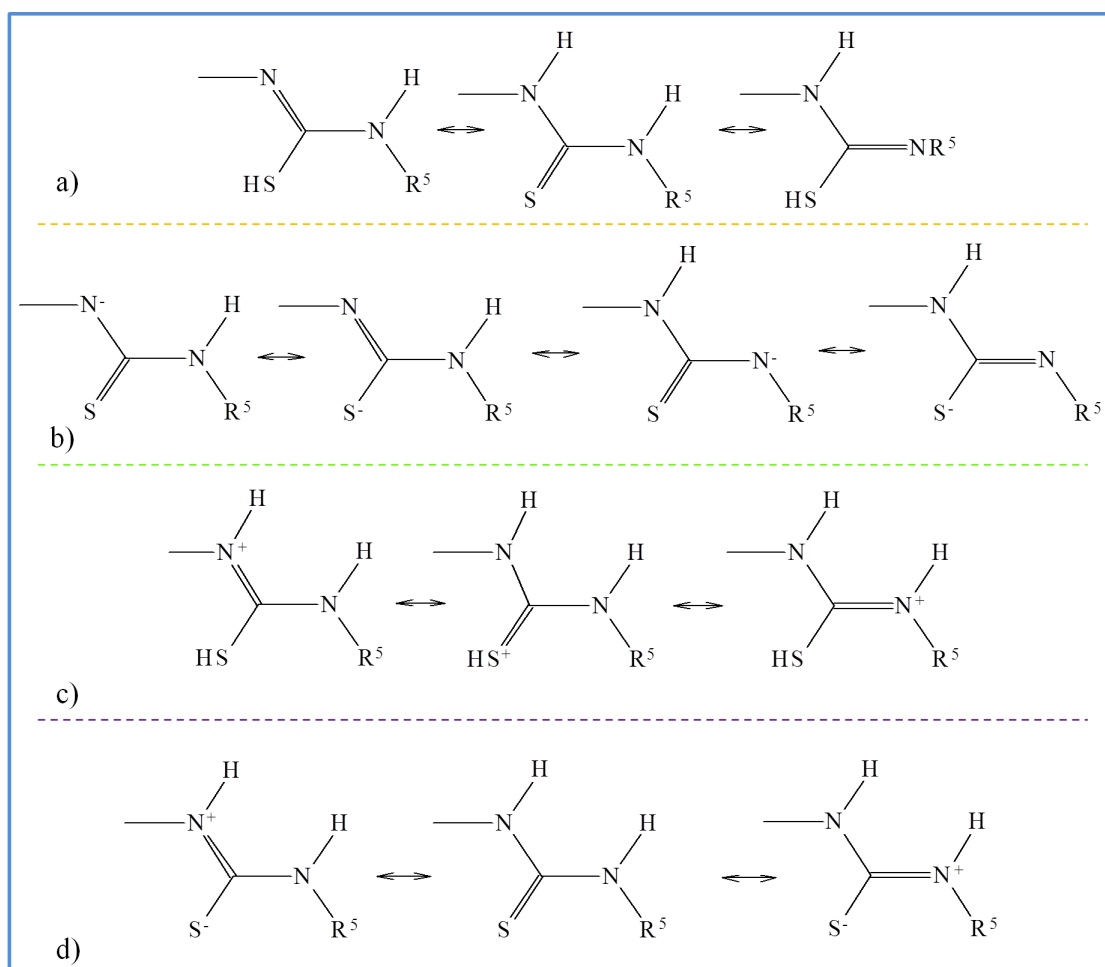
Tiosemikarbazony/semikarbazony (Sc) są produktami kondensacji tiosemikarbazydów/semikarbazydów z podstawionymi aldehydami (RCHO) bądź ketonami (RCOR). TSc w swojej strukturze zawierają atom siarki (miękką zasadą/donor) natomiast semikarbazony atom tlenu (twarda zasada/donor), co ma znaczący wpływ na ich właściwości kompleksujące.



Rysunek 5. Struktury TSc (gdy X=S) oraz Sc (gdy X=O) z podstawnikiem  $\text{R}^3$  znajdującym się na: a) amidowym lub tioamidowym atomie azotu, b) atomie X=O, S, c) hydrazynowym azocie [11, 12].

Obecność atomu siarki w tiosemikarbazonach zwiększa ich aktywność biologiczną, związaną z możliwością kompleksowania jonów metali, będących miękkimi kwasami Lewisa, na przykład miedzi [13]. Zatem tiosemikarbazony stanowią klasę ligandów chelatujących zawierających atomy donorowe, takie jak: N, C, S [11, 14-17]. Najbardziej charakterystyczne struktury TSc oraz Sc przedstawiono na *Rysunku 5* [11]. Większość niepodstawionych tiosemikarbazonów/semikarbazonów w postaci ciała

stałego posiada prawie płaski łańcuch przyjmując konfigurację E. Jeżeli grupa aminowa jest całkowicie podstawiona, związki występują w postaci konfiguracji Z.

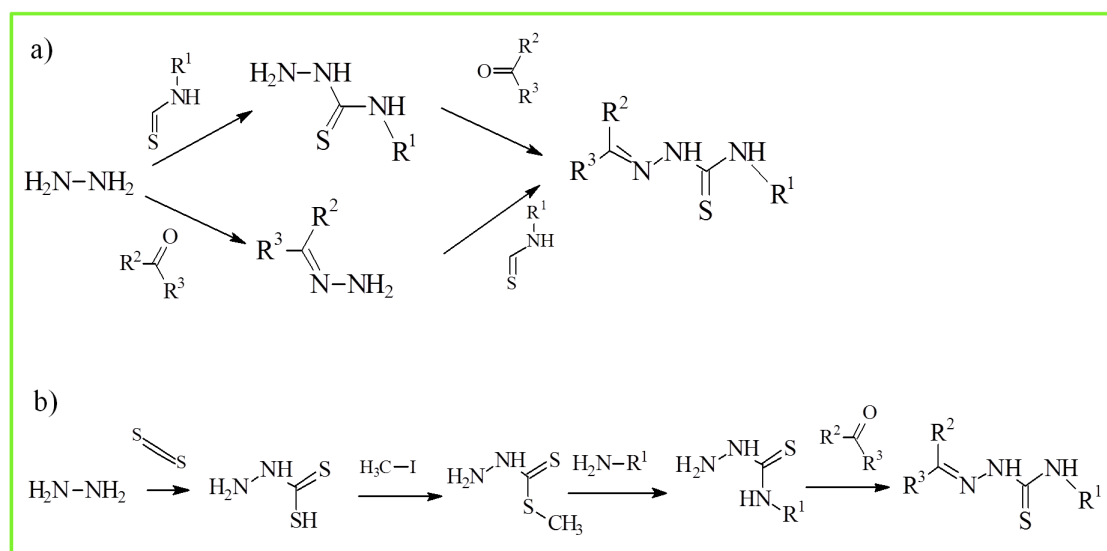


Rysunek 6. Tautomeria TSc: struktury a) tiolowo-tionowe, b) anionowe, c) kationowe, d) dipolarne [12].

TSc w większym stopniu niż Sc tworzą układy zdelokalizowane, ze względu na mniejszą elektroujemność atomu siarki (w przeciwieństwie do tlenu w Sc) [11]. Jeżeli  $\text{R}^3$  i/lub  $\text{R}^4$  podstawią się atomem wodoru związki mogą ulegać tautomerii tiolowo-tionowej (Rys. 6a). Równowagę tiolowo-tionową można przedstawić za pomocą struktur kationowych, anionowych oraz dipolarnych przedstawionych na Rysunku 6b, c, d [12].

## 2. 3. 2. Metody otrzymywania TSc

TSc otrzymuje się w wyniku kondensacji związków karbonylowych (aldehidów lub ketonów) z tiosemikarbazydami. Wyróżnia się trzy metody syntezy TSc (*Tab. 2* i *Rys. 7*). Głównymi ich zaletami jest krótki czas prowadzenia reakcji, bez potrzeby użycia katalizatora i toksycznych rozpuszczalników, wysoka wydajność oraz to, że w wyniku procesu nie otrzymuje się żadnych produktów ubocznych. Ponadto wykazano, iż syntezy wykonywane przy wspomaganiu mikrofalowym poprzez jednolite ogrzewanie próbki w masie przyspieszają proces reakcji oraz zwiększają jego efektywność i wydajność [18, 19]



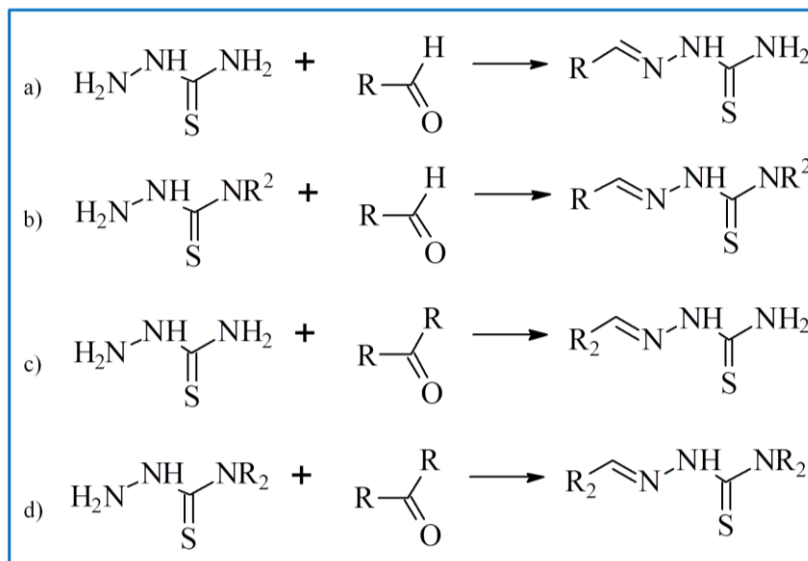
Rysunek 7. a) I i II, b) III metoda otrzymywania TSc [18, 19].

Tabela 2. Metody otrzymywania TSc (Opis do *Rys. 7*) [18].

I metoda	II metoda	III metoda
Obejmuje proces dwuetapowy, w którym w pierwszej kolejności hydrazyna reaguje z danym oksozwiązkiem aldehydem lub ketonem, a powstały produkt kondensuje się z izotiocyanianem.	Obejmuje proces dwuetapowy, w którym na początku hydrazynę kondensuje się z izotiocyanianem, a następnie powstały produkt poddaje się reakcji z odpowiednim oksozwiązkiem.	Obejmuje aż cztery etapy, najpierw hydrazynę poddaje się reakcji z disiarczkiem węgla, następnie otrzymany produkt poddaje się reakcji z jodkiem metylu, w trzecim etapie dodaje się aminy, a później kondensuje się z odpowiednim aldehydem lub ketonem.

W zależności od użytych substratów tiosemikarbazony możemy podzielić na cztery klasy, addukty: **I)** aldehydów lub podstawionych aldehydów z tiosemikarbazydem **II)** aldehydów lub podstawionych aldehydów z podstawionym tiosemikarbazydem

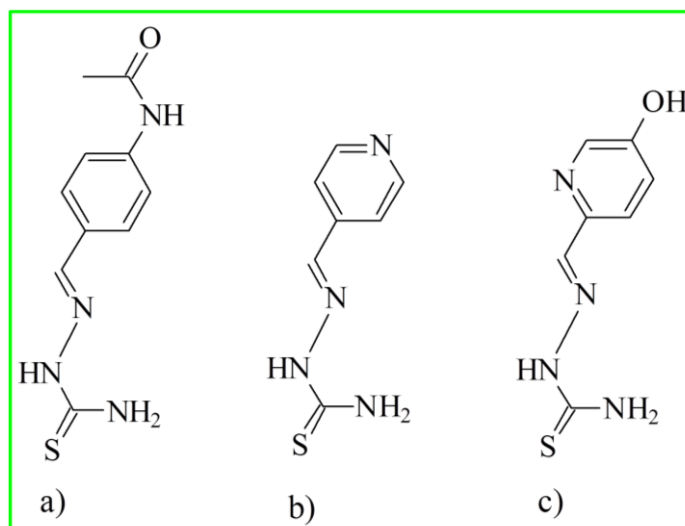
**III)** ketonów lub podstawionych ketonów z tiosemikarbazydem **IV)** ketonów lub podstawionych ketonów z podstawionym tiosemikarbazydem (*Rys. 8*) [17].



Rysunek 8. Klasy TSc: a) I, b) II, c) III, d) IV [17].

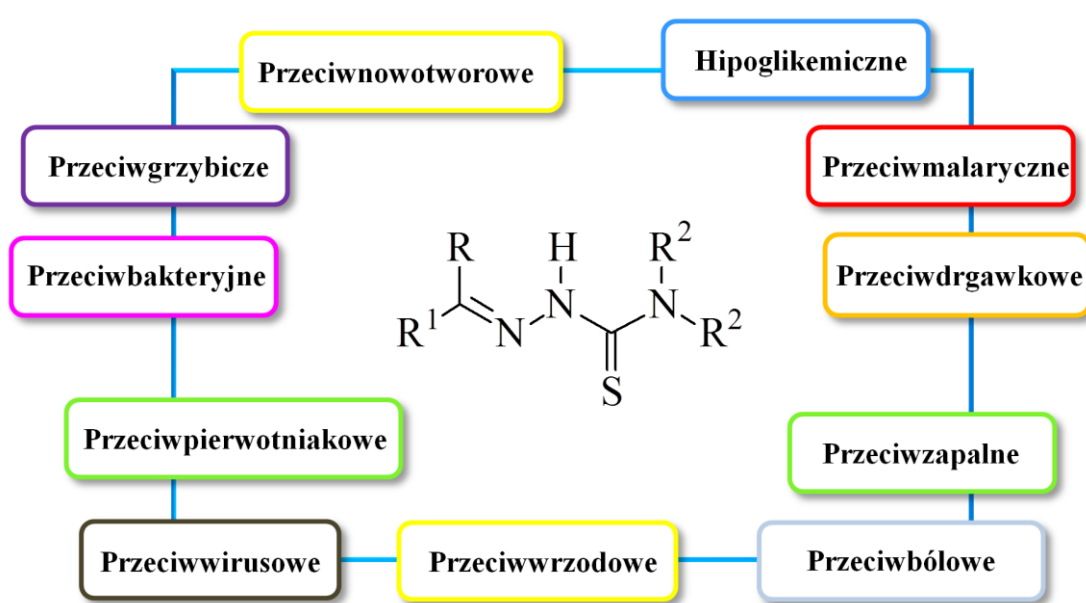
### 2. 3. 3. Aktywność biologiczna TSc

Biologiczną aktywność TSc jako pierwszy opisał Domagk w 1950 r. prezentując w swojej pracy związek, który wykazywał właściwości przeciwgruźlicze – Conteben (TBI) – tiosemikarbazon aldehydu p-acetylo-amino-benzoesowego [20]. W 1952 r. Hagenbach oraz Gysin opisali przeciwgruźlicze działanie tiosemikarbazonu-4-formylopirydyny. Z kolei w 1968 r. Blanz oraz jego grupa badawcza wykazali, przeciwnowotworową aktywność tiosemikarbazonu 5-hydroksy-2-formylopirydyny [21] (*Rys. 9*). Z biegiem czasu zainteresowanie tą grupą związków znacznie wzrosło.



Rysunek 9. Tiosemikarbazon a) aldehydu *p*-acetyloaminobenzoowego – Conteben [20], b) 4-formylopirydyny, c) 5-hydroksy-2-formylopirydyny [21].

Tiosemikarbazony wykazują aktywność przeciwnowotworową [1, 8, 22 - 27], przeciwgrzybiczą [28 - 34], przeciwbakteryjną [33, 35 - 38], przeciwpierwotniakową [39, 40], przeciwwirusową [9, 41], przeciwmalaryczną [38, 42 - 44], przeciwwrzdową [45], hipoglikemiczną [46, 47], przeciwdrgawkową [48 - 50], przeciwzapalną [51] oraz przeciwbólową [48] (Rys. 10).



Rysunek 10. Działanie TSc.

## Znaczenie TSc w terapii przeciwnowotworowej

Według doniesień literaturowych TSc (oraz ich kompleksy) wykazują aktywność przeciwnowotworową m. in. wobec raka piersi, jelita grubego, wątroby, płuc, szyjki macicy, skóry czy mózgu. W Tabeli 3 zestawiono linie komórek nowotworowych względem których tiosemikarbazon wykazywał cytotoksyczność.

Tabela 3. Aktywność przeciwnowotworowa TSc oraz ich kompleksów.

LINIA KOM.	LIT.	NOWOTWÓR	LINIA KOM.	LIT.	NOWOTWÓR
MCF7	[52]	rak piersi	Colo205	[52]	rak jelita grubego
SkBr3	[52]		DLD 1	[26]	
SUM159	[52]		SW620	[26]	
MDA MB 231	[22]		HCT 116	[22]	
MDA MB 468	[53]		HT-29	[54]	
MDA MB-453	[55]		Caco-2	[26]	
MDA MB-361	[55]		Co-115	[56]	
T47D	[57]	rak skóry	CT26	[22]	rak prostaty
A431	[58]		PC3	[8]	
EAC	[48]	rak wodobrzusza Ehrlicha	LNCaP	[59]	
HeLa	[54]	rak szyjki macicy	PCO-3	[60]	
CaSki	[56]		DU145	[62]	rak przełyku
HeLa229	[61]		EC109	[8]	
MGC803	[8]	rak żołądka	T 24	[64]	rak pęcherza
SGC-7901	[63]		U87	[66]	
A 2780	[65]	rak jajnika	T98G	[66]	glejak
NCI-ADR	[60]		U-251	[1]	
OVCAR-3	[60]		Hs 683	[1]	
U-937	[67]	chłoniak	RT2	[68]	
NCI-H322M	[56]	rak płuc	C6	[69]	rak nerki
NCI-H460	[61]		Caki-2	[56]	
A549	[63]		TK-10	[70]	rak trzustki
HL60	[71]	białaczka	PANC1	[62]	
K562	[72]		MiaPaCa-2	[73]	czerniak
L1210	[74]		UACC-62	[58]	
JURKAT	[71]		B16	[69]	rak wątroby
U-937	[71]		HepG2	[52]	

## Mechanizmy działania przeciwnowotworowego

Mechanizm działania przeciwnowotworowego jest na tyle złożony, że jego wyjaśnienie w sposób spójny nie jest obecnie możliwe. Ponadto, indywidualne cechy różnych nowotworów decydują o silnej specyficzności odpowiedzi komórkowej na TSc. Obecnie bierze się pod uwagę kilka czynników związanych z wpływem TSc na hamowanie proliferacji komórek nowotworowych. Należą do nich głównie: **(I)** dezaktywacja enzymu reduktazy rybonukleotydowej (RNR), **(II)** hamowanie cyklu komórkowego, **(III)** generowanie reaktywnych form tlenu (ROS) oraz **(IV)** chelatacja ważnych jonów metali i ich wpływ na białka kluczowe w procesie życia i śmierci

komórki. Rzadziej omawianymi elementami, wpływającymi na aktywność tiosemikarbazonów, to ich własne cechy strukturalne. Efekt ten jest widoczny dla szerokiej grupy chelatorów żelaza, w których natura kompleksów determinuje ich podatność na reakcję Fentona, a tym samym na generowanie wolnych rodników [1].

### **I - Dezaktywacja enzymu reduktazy rybonukleotydowej**

Reduktaza rybonukleotydowa (RNR) jest enzymem ograniczającym szybkość syntezy i odbudowy kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Jest jedynym enzymem odpowiedzialnym za redukcję difosforanów rybonukleotydowych do difosforanów deoksyrybonukleotydowych, które są podstawowymi elementami składowymi DNA. RNR to heterodimerski tetramer złożony z dwóch podjednostek R1 i R2. Pierwsza z nich R1 jako jednostka regulacyjna, ma fundamentalne znaczenie w całym cyklu komórkowym. Z kolei druga podjednostka R2 jest odpowiedzialna za aktywność katalityczną. Zgodnie z doniesieniami literaturowymi do tej pory jedynym odkrytym homologiem R2, jest p53R2. Zarówno R2 jak i p53R2 zawierają wolny rodnik tyrozynowy stabilizowany przez niehemowy kompleks żelaza, mający kluczowe znaczenie w redukcji rybonukleotydów [75]. Inaktywacja reduktazy rybonukleotydowej w komórkach obejmuje takie procesy jak: zmniejszenie wewnątrzkomórkowych stężeń deoksynukleotydów (dNTP), hamowanie syntezy i odbudowy DNA oraz zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. Komórki nowotworowe w porównaniu z normalnymi są bardziej wrażliwe na inaktywację reduktazy rybonukleotydowej ze względu na zwiększone zapotrzebowanie na dNTP potrzebnego do ich proliferacji. Dlatego też, enzym RNR od dawna uważany jest za ważny cel w chemioterapii nowotworów. Komórki, które nie wytwarzają p53R2, są znacznie bardziej podatne na czynniki uszkadzające DNA. Od ponad 30 lat inhibitory reduktazy rybonukleotydowej badane są pod kątem ich wrażliwości na promieniowanie. Pierwszym z nich był hydroksymocznik, który zastosowano w terapii przeciwnowotworowej w leczeniu raka szyjki macicy oraz mózgu. Ze względu na cel i mechanizm działania inhibitory RNR można podzielić na dwie główne kategorie, takie jak: regulatory ekspresji genów oraz inaktywatory białek. W Tabeli 4 zestawiono inhibitory reduktazy odpowiedzialne za inaktywację białka R1, R2, p53R2. Pierwsze z nich hamują miejsce aktywne lub indukują nieprawidłowe działanie allosteryczne. Z kolei inaktywatory ukierunkowane na podjednostki R2 i p53R2 powodują bezpośrednie zniszczenie rodnika tyrozylowego

poprzez działanie związków pełniących rolę zmiataacza wolnych rodników i/lub jako chelatorów żelaza [76].

Tabela 4. Inhibitory enzymu reduktazy rybonukleotydowej RNR inaktywujące białka R1, R2, p53R2 [76].

HAMOWANIE BIAŁKA R1			HAMOWANIE BIAŁKA R2, p53R2	
ADP-S-HBES-S-dGTP	fludarabina	klofarabina	alkoksyfenol	tlenek azotu
cisplatyna	gemcytabina	tezacytabina	DFO	<b>triapina</b>
cytarabina	karacemid		didoks	trimidoks
DMDC	kladrybina		hydroksymocznik	

**ADP-S-HBES-S-dGTP**-jednostka składająca się z ADP (adenozyno-5-difosforanem), dGTP (trifosforanem deoksyguanozyny) połączonych z (HBES) 1,6-heksano(bis-etylenosulfonem); **cytarabina**-1-β-D-arabinozylocytozyna; **DMDC**-2'-deoksy-2'-metylidenecytydina; **fludarabina**-5'-monofosforan 9-β-D-arabinofuranozylo-2-fluoroadeniny; **gemcytabina**-2',2'-difluoro-2'-deoksycytydina; **karacemid**-(N-acetylo-N,O-di(metylokarbamoylo)-hydroksyloamina; **kladrybina**-2-chloro-2'-deoksyadenozyna; **klofarabina**-2-chloro-2'-fluoro-2'-deoksy-9-beta-D-arabinofuranosyloadenina; **tezacytabina**-(E)-2'-deoksy-2'-(fluorometyleno)cytydina; **DFO**-desferrioksamina; **didoks**-kwas 3,4-dihydroksybenzohydroksamowy; **triapina**-**tiosemikarbazon 3-aminopirydyno-2-karboksaldehydu (3-AP)**; **trimidoks**-3,4,5-trihydroksybenzamidoksym;

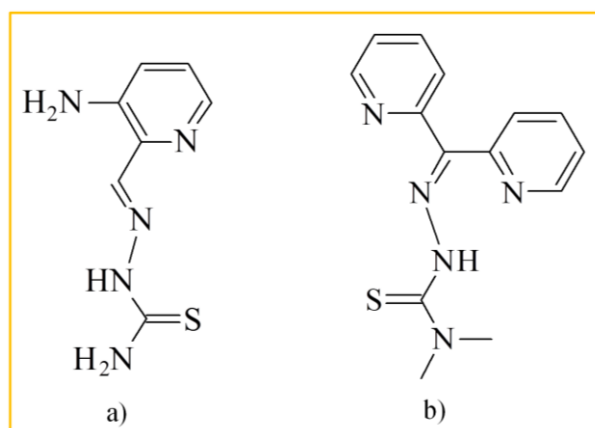
## Triapina

Na podstawie danych klinicznych udowodniono, że inhibitory reduktazy rybonukleotydowej mogą być skutecznymi cytotoksykami w terapiach przeciwnowotworowych. Jednym z bardziej obiecujących jest Triapina™ (tiosemikarbazon 3-aminopirydyno-2-karboksyaldehydu (3-AP)) (Rys. 11a). Związek ten, niszczy rodnik tyrozylowy w podjednostce R2 lub p53R2, tworząc aktywny kompleks redoks z żelazem, przez co wytwarza reaktywne formy tlenu. W badaniach *in vitro* wykazano, że ma znacznie większą siłę działania zarówno w testach enzymatycznych, jak i komórkowych w porównaniu z wspomnianym wcześniej hydroksymocznikiem. Ponadto była w pełni aktywna przeciwko komórkom opornym na gemcytabinę. Triapina jest trzykrotnie silniejsza wobec podjednostki p53R2 niż hydroksymocznik. W modelach *in vivo*, wykazała aktywność w stosunku do linii komórek nowotworowych L1210 (białaczka limfocytowa) i KB (rak nabłonkowy szyjki macicy) oraz powodowała znaczne hamowanie wzrostu guza łitego [75]. Triapina była testowana w wielu badaniach klinicznych w USA, w tym zarówno w przypadku terapii nowotworów litych, jak i hematologicznych. Obecnie stanowi najbardziej obiecujący cytotoksyk [7]. Interesującą modyfikacją triapiny może być wprowadzenie grupy piperazynyłowej, czego dowiodła M. Rejmund w swojej rozprawie doktorskiej wykonanej pod kierunkiem Profesora J. Polańskiego [4].



## Dp44mT

Dp44mT - di-2-pirydyloketon 4,4-dimetylo-3-tiosemikarbazonu (*Rys. 11b*) w literaturze określany jako „*super-triapina*”, wykazuje dwukrotnie większą cytotoksyczność niż sama triapina [77]. Jest potencjalnym lekiem (kandydatem) w terapii przeciwnowotworowej [78, 79] jako chelator miedzi i żelaza, z tym, że stała tworzenia kompleksu [CuDp44mT] jest wyższa niż dla [Fe(II)(Dp44mT)<sub>2</sub>]. W porównaniu do deksrazoksanu - proleku chelatującego żelazo i zapobiegającemu kardiotoksyczności, Dp44mT nie był w stanie ochronić miocytów serca przed uszkodzeniami wywołanymi przez doksorubicynę. Przeciwnie, synergistycznie zwiększał on uszkodzenie miocytów. Zgodnie z powyższym związek ten uznano za kardiotoksyczny [80].



Rysunek 11. Struktura chemiczna a) Triapiny oraz b) Dp44mT [75].

## II Stres oksydacyjny

Regulacja stresu oksydacyjnego jest ważnym czynnikiem zarówno w rozwoju nowotworu, jak i odpowiedzi na terapię przeciwnowotworową. W zdrowych komórkach niski poziom wolnych rodników sprzyja tworzeniu się nowotworu, a wysoki poziom może powodować ich apoptozę. Ta sprzeczność powoduje implikacje dla potencjalnych strategii przeciwnowotworowych, które mają na celu modulowanie poziomów ROS [81]. Leki o zdolności modulowania reaktywnych form tlenu mogą zapewnić preferencyjną zdolność zabijania komórek nowotworowych. Naturalne produkty, takie jak: *4β-hydroksywitanolan E* lub *tennamifolid B* indukują ROS w różnym stopniu, powodując wyższy poziom w komórkach nowotworowych natomiast niższy w komórkach zdrowych [82].

## Znaczenie TSc w terapiach przeciwgrzybiczych

Ze względu na zapotrzebowanie na nowe leki o działaniu przeciwgrzybiczym TSc zyskały na znaczeniu w dziedzinie chemii medycznej. Zakażenia grzybicze stały się poważnym problemem zdrowotnym głównie w krajach uprzemysłowionych. W szczególności pacjenci z obniżoną odpornością są bardzo podatni na zagrażające życiu infekcje wywołane przez grzyby oportunistyczne. Ponadto problemy z odpornością i toksycznością obecnie dostępnych środków przeciwgrzybiczych przyczyniły się do opracowania nowych bezpiecznych substancji przeciwgrzybiczych. Dwanaście N-podstawionych pochodnych 2-(5-nitro-tiofeno)-tiosemikarbazonów wykazały obiecującą aktywność przeciwgrzybiczą, szczególnie przeciwko *Cryptococcus neoformans* [28]. W toku innych badań wykazano, iż wprowadzenie fluoru do naftalenowej pochodnej tiosemikarbazonów zwiększa aktywność przeciwgrzybiczą [29]. Zauważono również, że kompleksy cyny(IV) z tiosemikarbazonami 2-pirydynoamidu wykazały wyższą aktywność przeciwgrzybiczą niż ich ligandy [31]. W Tabeli 5 zestawiono rodzaje grzybów wobec, których TSc wykazały aktywność przeciwgrzybiczą.

Tabela 5. Aktywność przeciwgrzybicza TSc.

GRZYB	LIT.	GRZYB	LIT.	GRZYB	LIT.
<i>Achlya bisexualis</i>	[83]	<i>Cryptococcus laurentii</i>	[84]	<i>Peziza vesiculosa</i>	[83]
<i>Albugo bliti</i>	[83]	<i>Cryptococcus neoformans</i>	[28]	<i>Pseudallescheria boydii</i>	[85]
<i>Alternaria alternata</i>	[86]	<i>Curvularia</i>	[87]	<i>Rhizoctonia</i>	[88]
<i>Alternaria solani</i>	[30]	<i>Drechslera</i>	[87]	<i>Rhizoctonia bataticola</i>	[86]
<i>Alternaria tenuis</i>	[85]	<i>Epidermophyton floccosum</i>	[85]	<i>Rhizoctonia solani</i>	[30]
<i>Artemia salina</i>	[32]	<i>Fusarium</i>	[85]	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	[33]
<i>Aspergillus flavus</i>	[85]	<i>Fusarium odum</i>	[86]	<i>Saprolegnia monoeca</i>	[83]
<i>Aspergillus fumigatus</i>	[89]	<i>Fusarium oxysporum</i>	[33]	<i>Sclerotinia minor</i>	[85]
<i>Aspergillus niger</i>	[33]	<i>Fusicladium dendriticum</i>	[85]	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	[84]
<i>Botrytis cinerea</i>	[84]	<i>Geotricum candidum</i>	[90]	<i>Sporothrix schenckii</i>	[85]
<i>Candida albicans</i>	[31]	<i>Lipomyces lipofer</i>	[84]	<i>Stemphylium solani</i>	[30]
<i>Candida boidinii</i>	[84]	<i>Malassesia pachydermatis</i>	[91]	<i>Trichophyton interdigitalis</i>	[85]
<i>Candida glabrata</i>	[29]	<i>Microsporum gypseum</i>	[85]	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	[85]
<i>Candida guilliermondii</i>	[85]	<i>Morchella conica</i>	[83]	<i>Trichophyton rubrum</i>	[85]
<i>Candida krusei</i>	[31]	<i>Mucor</i>	[84]	<i>Trichophyton soudanense</i>	[85]
<i>Candida parapsilosa</i>	[31]	<i>Penicillium italicum</i>	[90]	<i>Ustilago avenae</i>	[83]
<i>Candida tropicalis</i>	[34]	<i>Penicillium lividum</i>	[84]	<i>Verticillium dahliae</i>	[85]
<i>Candida utilis</i>	[84]	<i>Peziza pustulata</i>	[83]		

## Znaczenie tiosemikarbazonów w innych terapiach

Tiosemikarbazony wykazały również aktywność przeciwbakteryjną przeciwko różnym szczepom bakterii m.in.: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*

*aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (Tab. 6), a także przeciwwirusową wobec wirusa: ospy wietrznej – VZV, niedoboru odporności – HIV1, czy zapalenia wątroby typu C – HCV (Tab. 7).

Tabela 6. Aktywność przeciwbakteryjna TSc.

BAKTERIA	LIT.	BAKTERIA	LIT.	BAKTERIA	LIT.
<i>Acinetobacter baumannii</i>	[89]	<i>Klebsiella oxytoca</i>	[89]	<i>Salmonella typhimurium</i>	[92]
<i>Bacillus macerans</i>	[86]	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	[93]	<i>Sarcina lutea</i>	[84]
<i>Bacillus subtilis</i>	[94]	<i>Klebsiella species</i>	[95]	<i>Serratia marcescens</i>	[96]
<i>Bacillus thuringiensis</i>	[96]	<i>Listeria monocytogenes</i>	[96]	<i>Shigella dysenteriae</i>	[88]
<i>Chromobacterium violaceum</i>	[97]	<i>Micrococcus luteus</i>	[94]	<i>Shigella sonnei</i>	[95]
<i>Enterobacter</i>	[33]	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	[84]	<i>Staphylococcus aureus</i>	[94]
<i>Enterococcus faecalis</i>	[98]	<i>Photobacterium</i>	[88]	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	[33]
<i>Escherichia coli</i>	[93]	<i>Proteus vulgaris</i>	[92]	<i>Staphylococcus pyogenes</i>	[97]
<i>Hay bacillus</i>	[99]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	[94]	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	[84]
<i>Haeomophilus uenae</i>	[34]	<i>Salmonella enteritidis</i>	[89]	<i>Vibrio cholerae</i>	[100]

*Bacillus subtilis*-Laseczka sienna; *Enterococcus faecalis*-Paciorkowiec kałowy; *Escherichia coli*-Pałeczka okrężnicy; *Klebsiella pneumoniae*-Pałeczka zapalenia płuc; *Proteus vulgaris*-Odmieniec pospolity; *Pseudomonas aeruginosa*-Pałeczka ropy błękitnej; *Salmonella enteritidis* i *Salmonella typhimurium*-Pałeczki salmonelli; *Serratia marcescens*-Krwawa pałeczka; *Staphylococcus aureus*-Gronkowiec złocisty; *Vibrio cholerae*-Przecinkowiec cholery;

Tabela 7. Aktywność przeciwwirusowa TSc.

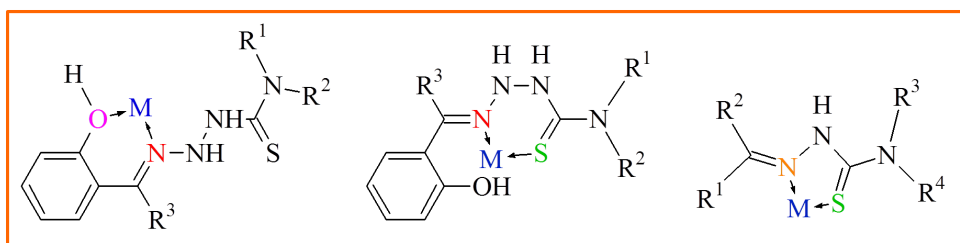
WIRUS	LIT.	WIRUS	LIT.	WIRUS	LIT.	WIRUS	LIT.	WIRUS	LIT.
<b>BVDV</b>	[101]	<b>HBV</b>	[102]	<b>HCV</b>	[103]	<b>HTLV2</b>	[104]	<b>VZV</b>	[103]
<b>DENV</b>	[105]	<b>HCMV</b>	[106]	<b>HIV1</b>	[103]	<b>SLEV</b>	[107]	<b>YFV</b>	[107]

**BVDV**-wirus wirusowej biegunki bydła; **DENV**-wirus dengi; **HBV**-wirus zapalenia wątroby typu B; **HCMV**-cytomegalowirus; **HCV**-wirus zapalenia wątroby typu C; **HIV1**-ludzki wirus niedoboru odporności; **HTLV2**-ludzki wirus T-limfotropowy; **SLEV**-wirus zapalenia mózgu; **VZV**-wirus ospy wietrznej i półpaśca; **YFV**-wirus żółtej gorączki;

## 2. 3. 4. Właściwości chelatujące TSc a ich znaczenie w farmacji

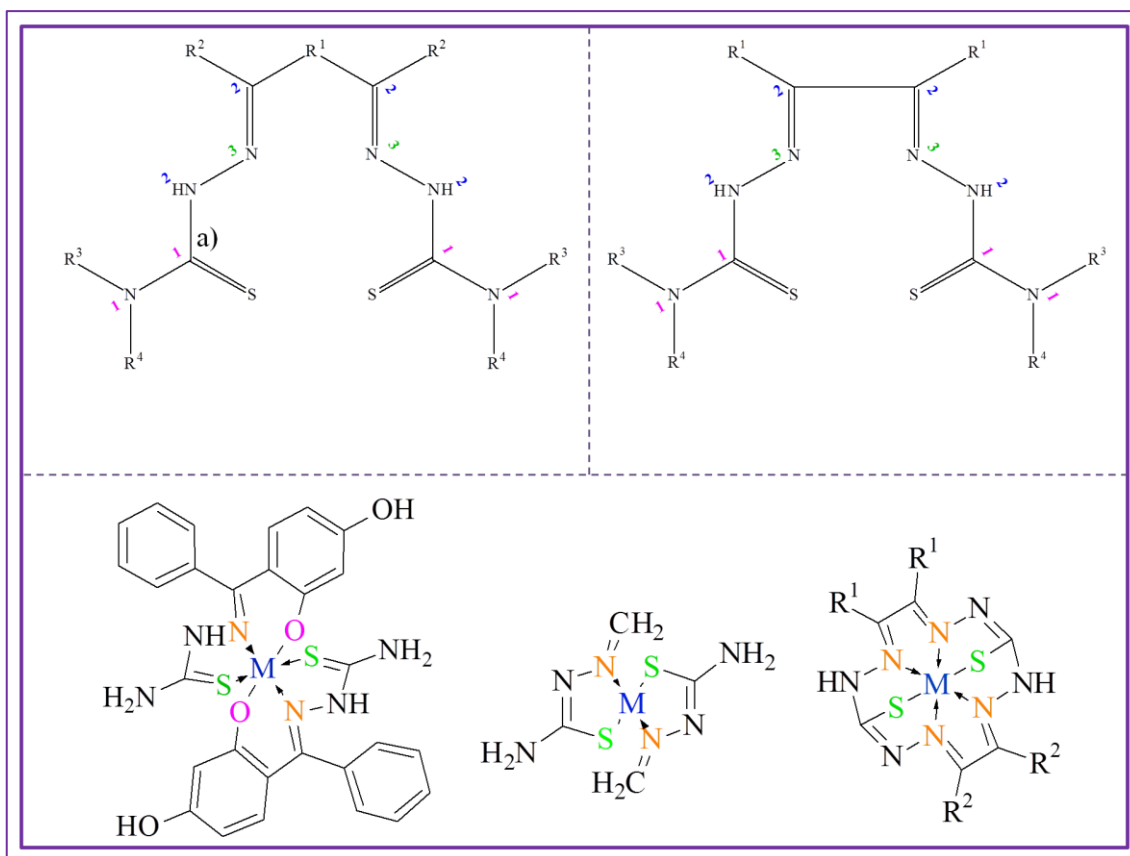
W latach sześćdziesiątych po raz pierwszy opisano właściwości koordynacyjne tiosemikarbazonów. Gingaras wraz ze swoją grupą badawczą opisał kompleksy N-metylo-tiosemikarbazonów z miedzią tworzące się w roztworze amoniaku [12, 14]. Akbar Ali i Livingstone w 1974 r. jako pierwsi dokonali przeglądu chemii koordynacyjnej tiosemikarbazonów wraz z innymi ligandami N, S-donorowymi. Kolejny artykuł opublikowano już w 1975 r. przez Campabelle. Dziesięć lat później, tj. w 1985 r. Padhye oraz Kauffman opracowali przegląd dotyczący nowych kombinacji kompleksów TSc. Następne prace z tego zakresu ukazały się w latach 1991 – 1993 oraz 1999 – 2000 [14]. Wzrost popularności ligandów zawierających siarkę wynika z ich interesujących właściwości jako potencjalnych donorów stabilizujących kompleksy. TSc posiadają atomy donorowe, takie jak azot czy siarkę, które umożliwiają koordynację. Ligandy TSc występują zarówno w stanie obojętnym, jak i w formie

anionowej. Jeśli podstawniki zawierają dodatkowe atomy donorowe zwiększa się możliwość ich koordynacji. Podstawniki można również modyfikować poprzez umieszczenie odpowiednich grup na atomach donorowych wyjściowego TSc (np. przez tworzenie pochodnych S-alkilowych [11]. Jednoczesna obecność atomu azotu i siarki obniża przy tym rozpuszczalność kompleksów. Zdolność koordynacyjną tiosemikarbazonów można zwiększyć poprzez kondensację z aldehydami lub ketonami zawierającymi dodatkowe grupy funkcyjne w pozycjach odpowiednich do chelatacji [17]. Tiosemikarbazony tworzą klasę mieszanych twardych/miękkich ligandów chelatujących w obrębie atomów tlenu, azotu czy siarki, które wykazują różnorodne tryby koordynacji w kompleksach metali. Możemy wyróżnić mono- oraz bis-tiosemikarbazony.



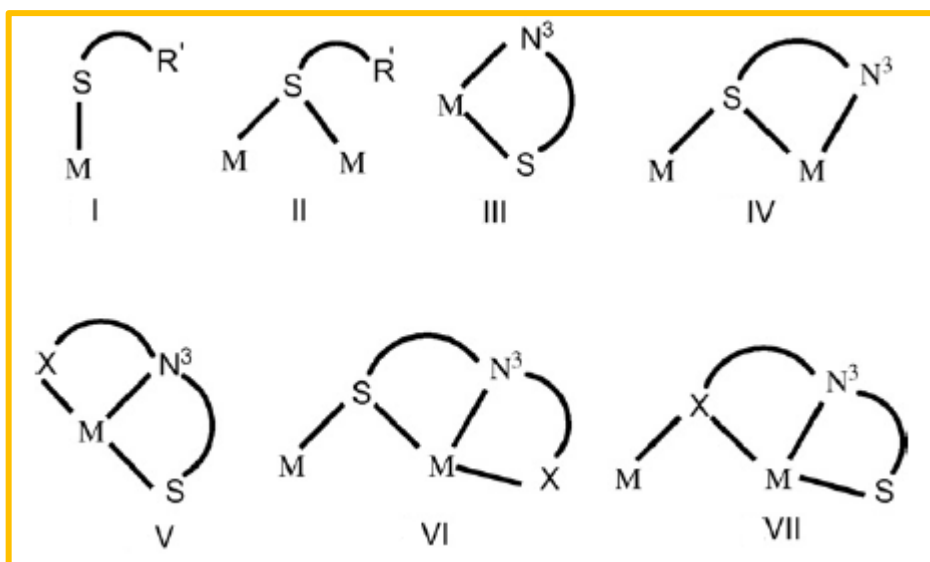
Rysunek 12. Struktury chemiczne bidentnych kompleksów monotiosemikarbazonów [17].

Mono-TSc tworzą zarówno ligandy monodentne, wiążące się z jonem metalu poprzez atom siarki [14] jak i ligandy bidentne, które koordynują z jonem metalu poprzez atom siarki i jeden z atomów azotu w części hydrazyny, tworząc cztero- lub pięcioczłonowe pierścienie (*Rys. 12*). Z kolei bis-tiosemikarbazony posiadają dwa ramiona połączone pierścieniem lub przez wiązanie węgiel-węgiel (-C-C-), co zaprezentowano na *Rysunku 13* [17].



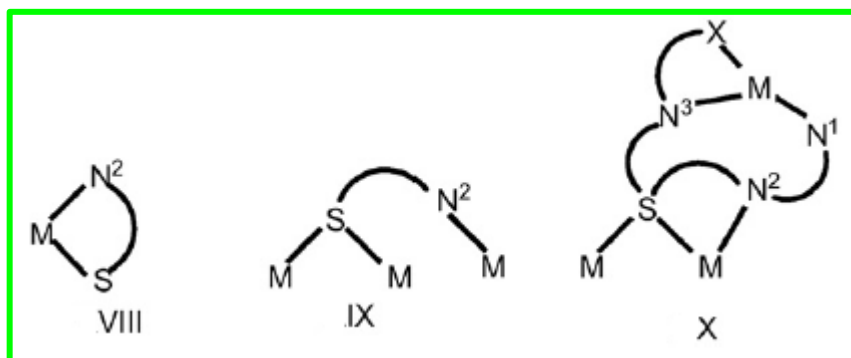
Rysunek 13. Struktura chemiczna bistiosemikarbazonów [14, 17].

W literaturze opisano różne sposoby wiązania tiosemikarbazonów z metalami w ich obojętnych lub anionowych formach. W postaci obojętnej wiązanie zachodzi tylko poprzez atom siarki w  $\eta^1 - S$  (I),  $\mu_2 - S$  (II),  $\eta^2 - N^3, S$  – chelatacja (III),  $\eta^3 - N^3, S$  – chelatacja i  $S$  – mostkowanie (IV). Jeśli jednak podstawnik ma atom donora i angażuje się w wiązanie, dodatkowe obserwowane tryby wiązania to:  $\eta^3 - X, N^3, S$  – chelatacja (V),  $\eta^4 - X, N^3, S$  – chelatacja i  $S$  – mostkowanie (VI) i  $\eta^4 - X, N^3, S$  – chelatacja i  $X$  – mostkowanie (VII) (np.  $X = N, O$ ) (Rys. 14) [14].



Rysunek 14. Modele kompleksów obojętnych monotiosemikarbazonów [14].

Ligandy anionowe koordynują w podobny sposób jak ligandy obojętne (I – VII), a mianowicie  $\eta^1 - S$ ,  $\mu_2 - S$ ,  $\eta^2 - N^3$ ,  $S - \text{chelatacja}$ ,  $\eta^2 - N^3$ ,  $S - \text{chelatacja}$  i mostkowanie  $S$ , mostkowanie  $\eta^3 - X$ ,  $N^3$ ,  $\text{chelatacja} - S$ , mostkowanie  $- S - \eta^3$ ,  $X - N^3$ ,  $\text{chelatowanie} - \text{mostkowanie} - S$ , mostkowanie  $\eta^3 - X$ ,  $N^3$ ,  $\text{chelatowanie} - S$  i mostkowanie  $- X$ . Ponadto identyfikowane są tryby  $\eta^2 - N^2$ ,  $S$  (VIII) i  $N^2$ , mostkowanie  $- S$  i mostkowanie  $- S$  (IX) oraz rzadko spotykany przykład pentakoordynacji (X) (Rys. 15) [14].



Rysunek 15. Modele kompleksów anionowych monotiosemikarbazonów [14].

Zgodnie z doniesieniami literaturowymi tiosemikarbazony kompleksują z kationami metali różnych grup układu okresowego, co zaprezentowano w Tabeli 8. W wielu przypadkach po koordynacji z jonami metali wzrasta bioaktywność tych związków, co sugeruje, że kompleksowanie może być interesującą strategią zmniejszania dawki

[31, 52]. Wobec tego ta klasa związków wykazuje właściwości chelatujące, które sprzyjają mechanizmom biochemicznym [7].

Tabela 8. Kationy metali kompleksowane przez TSc.

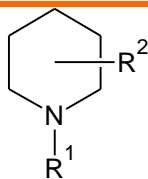
KATION	LIT.	KATION	LIT.	KATION	LIT.	KATION	LIT.	KATION	LIT.	KATION	LIT.
Ag <sup>+</sup>	[37]	Co <sup>3+</sup>	[108]	Hg <sup>+</sup>	[17]	Mo <sup>5+</sup>	[109]	Pt <sup>4+</sup>	[110]	Tc <sup>4+</sup>	[14]
Al <sup>3+</sup>	[14]	Cr <sup>3+</sup>	[111]	Hg <sup>2+</sup>	[112]	Mo <sup>6+</sup>	[113]	Re <sup>+</sup>	[114]	Tl <sup>3+</sup>	[115]
Au <sup>+</sup>	[116]	Cu <sup>+</sup>	[117]	In <sup>3+</sup>	[118]	Ni <sup>2+</sup>	[37]	Rh <sup>+</sup>	[119]	U <sup>6+</sup>	[120]
Au <sup>3+</sup>	[121]	Cu <sup>2+</sup>	[22]	La <sup>3+</sup>	[122]	Pb <sup>2+</sup>	[14]	Ru <sup>2+</sup>	[35]	V <sup>4+</sup>	[123]
Bi <sup>3+</sup>	[124]	Fe <sup>2+</sup>	[125]	Mn <sup>2+</sup>	[126]	Pd <sup>2+</sup>	[127]	Ru <sup>3+</sup>	[128]	V <sup>5+</sup>	[123]
Cd <sup>2+</sup>	[129]	Fe <sup>3+</sup>	[22]	Mn <sup>4+</sup>	[130]	Pr <sup>3+</sup>	[122]	Sb <sup>3+</sup>	[131]	W <sup>6+</sup>	[14]
Co <sup>2+</sup>	[24]	Ga <sup>3+</sup>	[125]	Mo <sup>4+</sup>	[132]	Pt <sup>2+</sup>	[127]	Sn <sup>4+</sup>	[31]	Zn <sup>2+</sup>	[24]

Aktywność TSc zależy od ugrupowania jakie w nim występuje, rodzaju pierścienia heteroatomowego oraz pozycji przyłączenia podstawników do pierścienia. Im bardziej lipofilowy charakter kompleksu tym większa ich aktywność biologiczna. Ligandy związane z siarką są bardziej aktywne niż ligandy związane z atomem tlenu (w semikarbazonach) [133]. Szeroki zakres aktywności biologicznej wykazują zazwyczaj kompleksy tiosemikarbazonów z kationami metali grup przejściowych [12].

## 2. 4. FRAGMENT PIPERYDINY, PIPERAZYNY ORAZ MORFOLINY W LEKACH

Związki zawierające w swojej strukturze nienasycone sześcioczłonowe pierścienie heterocykliczne, takie jak piperydynę, piperazynę oraz morfolinę często występują jako substancje aktywne będące składnikami leków dopuszczonych do obrotu. W poniższych *Tabelach 9, 10, 11* zestawiono substancje aktywne posiadające opisane powyżej fragmenty wraz z przyporządkowaniem ich do poszczególnych grup leków [134].

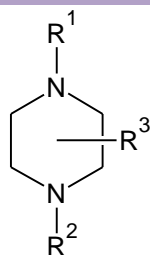
Tabela 9. Fragment piperyny występujący w znanych farmaceutykach [134].



LEK	GRUPA	LEK	GRUPA	LEK	GRUPA
tiorydazyna	Leki psychotropowe o działaniu neuroleptycznym	tryheksyfenidyl	Leki stosowane w chorobie Parkinsona o działaniu cholinolitycznym	desloratadyna	Leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H <sub>1</sub>
mezorydazyna		biperyden		terfenadyna	
sulforydazyna		metryksen		feksofenadyna	
perycjazyna		petydyna	Narkotyczne leki przeciwbólowe	ebastyna	
melperon		difenoksylat		karebastyna	
haloperydol		loperamid		mizolastyna	
bromperydol		ketobemidon		lewokabastyna	Leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H <sub>2</sub>
trifluperydol		alfaprodyna		roksatydyna	
moperon		rimonabant	Nienarkotyczne leki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne	enkainid	Leki przeciwwarytmiczne
pipamperon		fentanyl	Leki stosowane w neuroleptanalgezji	flekainid	
benperydol		alfentanyl		lorkainid	
spiperon		sufentanyl		perheksylina	Leki stosowane w chorobie niedokrwiennej serca blokujące kanały wpaniowe
pimozyd		donepezyl	Leki pobudzające układ przywspółczulny – parasympatykotoniki	dipirydamol	
penflurydol		wekuronium	Leki zwiótczające mięśnie szkieletowe	minoksydyl	Leki obniżające ciśnienie krwi otwierające kanały potasowe
fluspirylen		ropiwakaina	Leki znieczulające miejscowo	etozolina	Leki moczopędne
sertyndol		propipokaina		fenspiryd	Leki stosowane w chorobach układu oddechowego rozszerzające oskrzela
rysperydon	Leki psychotropowe przeciwdepresyjne	cypheptadyna	Leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H <sub>1</sub>	prenoksdiadyna	Leki przeciwkaszłowe o działaniu obwodowym
paliperydon		ketotyfen		difenoksyna	Leki przeciwbiegunkowe hamujące perystaltykę leków
paroksetyna	Leki o działaniu analeptycznym	norketotyfen		difenoksylat	
lobelina		pizotyfen		loperamid	Leki przeciwwymiotne
bemegryd	Leki przeciwpadaczkowe	azatadyna		domperydon	
tiagabina		loratadyna	Leki przeciwpierwotniakowe przeciwwirusowe	repaglinid	Doustne leki przeciwcukrzycowe
aplaviroc	Leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniach HIV	meflochina		irynotekan	Leki przeciwnowotworowe inhibitory topoizomazy I i II
viciriviroc				topotekan	

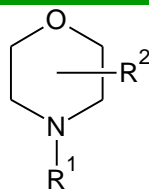


Tabela 10. Fragment piperazyny występujący w znanych farmaceutykach [134].



LEK	GRUPA	LEK	GRUPA	LEK	GRUPA
perazyna	Leki psychotropowe o działaniu neuroleptycznym	piperacylina	Antybiotyki $\beta$ - laktamowe	ryfampicyna	Antybiotyki ansamycynowe
prochloroperazyna				prazosyna	Leki obniżające ciśnienie krwi hamujące aktywność układu współczulnego
tryfluperazyna				terazosyna	
tietylperazyna				doksazosyna	
butaperazyna				trymazosyna	
tioproperazyna				urapidyl	
perfenazyna		opipramol	Leki psychotropowe przeciwdepresyjne	eprazynon	Nienarkotyczne leki przeciwkaszłowe
flufenazyna		perlapina		zipeprol	
acetofenazyna		trazodon		pirenzepina	Leki stosowane w chorobie wrzodowej zmniejszające stężenie kwasu solnego w żołądku
tiotyksen		hydroksyzyna	Leki psychotropowe o działaniu anksjolitycznym	telenzepina	
klopentyksol		cynaryzyna	Leki psychotropowe o działaniu stymulującym o. u. n.	kwas pipemidowy	Leki działające na drobnoustroje chorobotwórcze
flupentyksol		flunaryzyna		norfloksacyna	
loksapina		zopiklon	Leki uspokajające i nasenne	cyprofloksacyna	
klotiapina		eszopiklon		pefloksacyna	
metiapina		niaprazyna		ofloksacyna	
klozapina				lewofloksacyna	
perlapina		cyklizyna	Leki przeciwhistaminowe blokujące receptory $H_1$	lomefloksacyna	
fluperlapina		meklozyna		sparfloksacyna	
kwetiapina		cetyryzyna		gatyfloksacyna	
olanzapina		wesnarynon	Leki nasercowe	grefafloksacyna	
fluanizon		azymilid	Leki przeciwartymiczne	prulifloksacyna	
oksypertyna		lidoflazyna	Leki stosowane w chorobie niedokrwiennej serca	ulifloksacyna	
		trymetazydyna			
ziprazydon		ketokonazol	Leki przeciwgrzybicze	delawirydyna	Leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniach HIV
buspiron					
gepiron					
ipsapiron					
amperozyd					
arypiprazol					
dietylokarbamazyna	Leki przeciwwrobacze stosowane w zakażeniach robakami obłymi	itrakonazol	indynawir		
			viciriviroc		

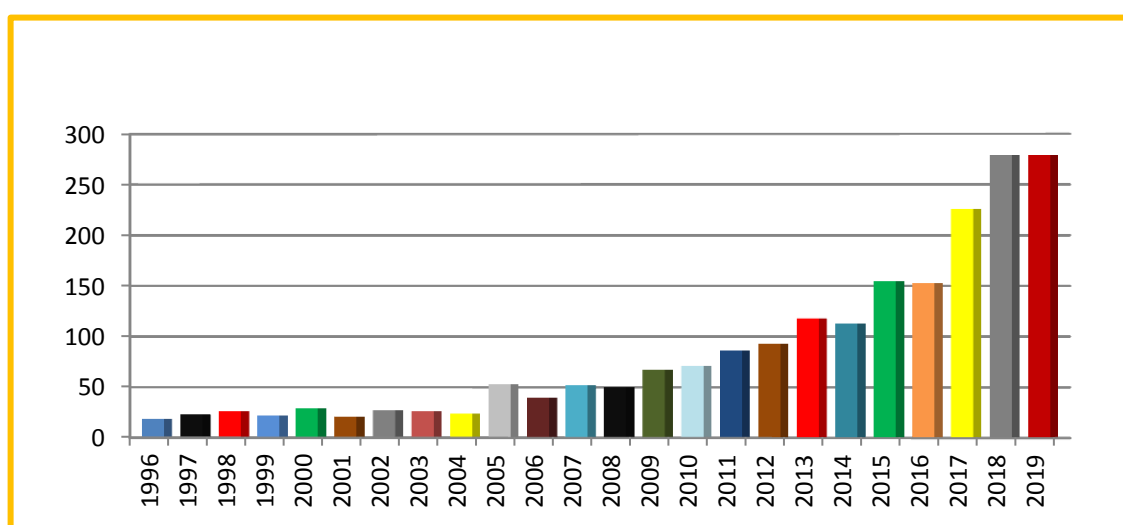
Tabela 11. Fragment morfoliny występujący w znanych farmaceutykach [134].



LEK	GRUPA	LEK	GRUPA	LEK	GRUPA
molindon	Leki psychotropowe o działaniu neuroleptycznym	tymolol	Leki hamujące układ współczulny – β –blokery	aprepitant	Leki przeciwwymiotne, antagoniści receptorów neurokininy-1
reboksetyna	Leki psychotropowe przeciwdepresyjne	rokuronium	Leki zwiótczające mięśnie szkieletowe	linezolid	Antybiotyki β - laktamowe
moklobemid		pramokaina	Leki znieczulające miejscowo	amorolfina	Leki przeciwgrzybicze
		fomokaina			
trymetozyna	Leki psychotropowe o działaniu anksjolitycznym	moracyzyna	Leki przeciwarytmiczne	nimorazol	Leki przeciwpierwotniakowe stosowane w rzęsistkowicy
fenmetrazyna	Leki psychotropowe o działaniu stymulującym o. u. n.			molsydomina	Leki stosowane w chorobie niedokrwiennej serca
fendymetrazyna		mopidralazyna	Leki obniżające ciśnienie krwi działające bezpośrednio na mięśniówkę naczyń krwionośnych		

## 2. 5. NAFTALIMIDY

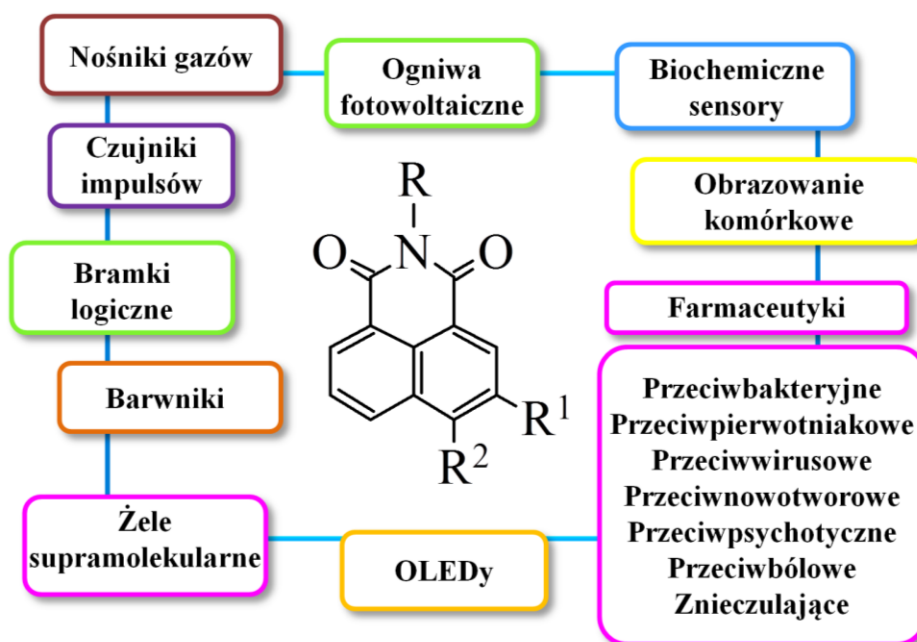
Naftalimid (NI) jest jednym z najprostszych policyklicznych amidów. Posiada płaską aromatyczną lub heteroaromatyczną strukturę z deficytem  $\pi$ -elektronów [135]. W literaturze opisywany jest jako interesujący fluorofor, będący akceptorem elektronów, przez co podstawiając go donorami elektronów (grupami aminowymi lub hydroksylowymi) tworzy pożądane układy donor-akceptor [136]. Zainteresowanie motywem naftalimidowym z roku na rok sukcesywnie wzrasta ze względu na jego unikalne właściwości fotofizyczne (*Rys. 16, źródło sciencedirect.com.*).



Rysunek 16. Artykuły na temat pochodnych naftalimidów opublikowane w bazie *sciencedirect.com*.

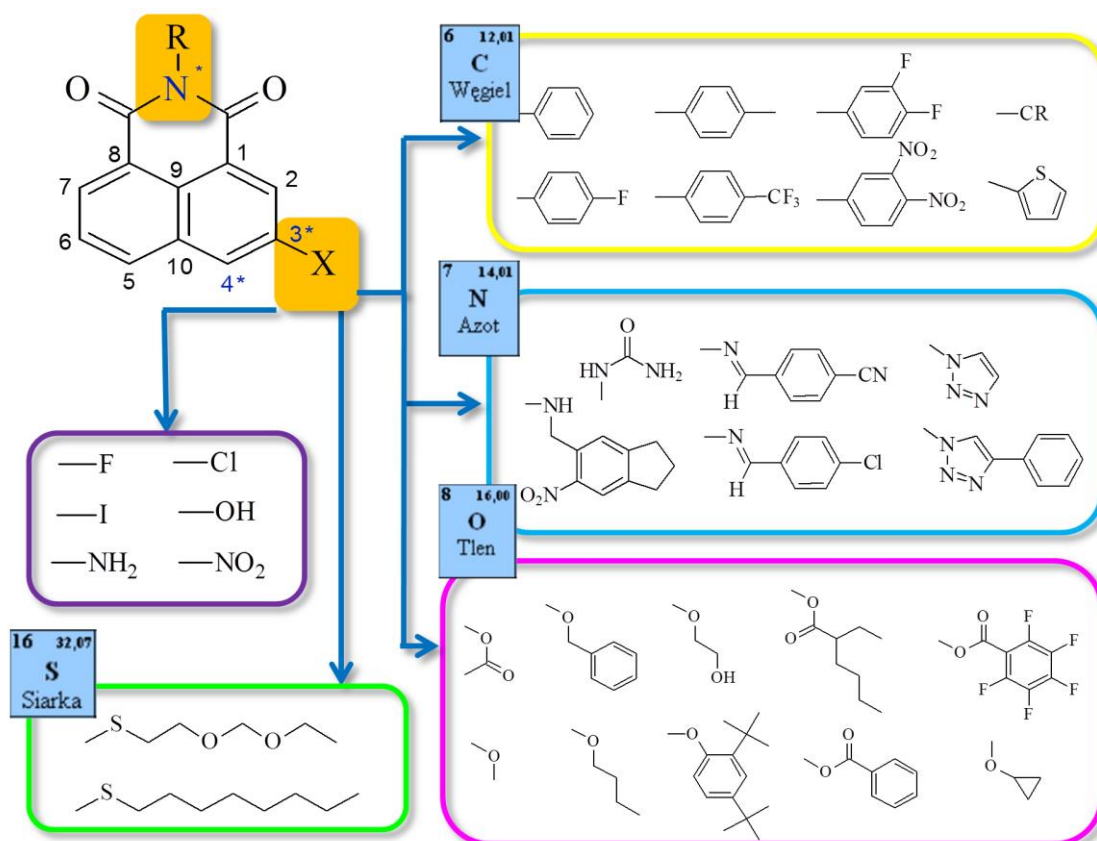
NI znajdują potencjalne zastosowanie w elektronice organicznej [6, 136, 137], ogniwach fotowoltaicznych [138], barwieniu komórkowym [136, 139-143], czujnikach impulsów, bramkach logicznych [144], barwnikach [145], żelach supramolekularnych [146], transporcie gazów (np.  $\text{H}_2\text{S}$ ) [147] i anionów (np.  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ) [148], fotokatalizie [149], identyfikacji i uwierzytelnianiu dokumentów [150], kryminalistyce - do detekcji optycznej odcisków palców [151]. Mogą również być wykorzystywane jako chemiczne sensory [136], fotoinicjatory polimeryzacji [152], czujniki do fotoindukcyjnej degradacji folii polimerowych [153], molekularne przełączniki - „*molecular switches*” [154], środki chwastobójcze [155] czy fotoinicjatory światła widzialnego [156]. Na szczególną uwagę zasługuje również fakt, iż stanowią ważną grupę cytotoksyków, wiążących się z DNA poprzez interkalację [157-159]. Ponadto wykazują właściwości przeciwbakteryjne wobec *Bacillus cereus* [160], *Acinetobacter johnsonii*

[160]/*baumanni* [161], *Pseudomonas aeruginosa* [160], *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea* [161], przeciwgrzybicze w stosunku do *Saccharomyces cerevisiae* [161], *Candida lipolytica* [160], a także przeciwgruźlicze przeciwko *Mycobacterium tuberculosis* [162]. Zgodnie z powyższym pochodne naftalimidowe w przyszłości mogą wchodzić w skład licznych farmaceutyków [135, 139, 157, 163] (Rys. 17).



Rysunek 17. Zastosowanie naftalimidów [135, 136].

Aromatyczny rdzeń naftalimidowy oraz N-imid można w bardzo szybki i prosty sposób modyfikować za pomocą różnych grup funkcyjnych (Rys. 18) [136]. Pochodne NI zawierające grupy donorowe w pozycji 4 [164, 165] są szczególnie interesującą klasą związków. Nie mniej jednak ze względu na większą dostępność handlową oraz niższą cenę produktu wyjściowego, tj. bezwodnika 3-nitro-1,8-naftalowego często otrzymuje i bada się związki podstawione w pozycji 3 [136]. Do tej pory w literaturze opisano pochodne naftalimidów zawierające podstawniki takie, jak: -Cl, -Br, -I, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> oraz grupy aromatyczne połączone wiązaniem poprzez atom siarki, węgla, azotu i tlenu (Rys. 18)[135, 139, 166]. Wprowadzenie aminy do struktury bezwodnika zwiększa rozpuszczalność związku. Ponadto modyfikacje w obrębie części imidowej wpływają znacząco na profil aktywności biologicznej [135, 163].

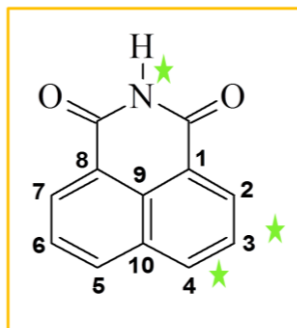


Rysunek 18. Pochodne naftalimidów zawierające różne podstawniki w pozycji 3 [135, 139, 166].

### 2. 5. 1. Typowe mechanizmy emisji w układach z naftalimidami

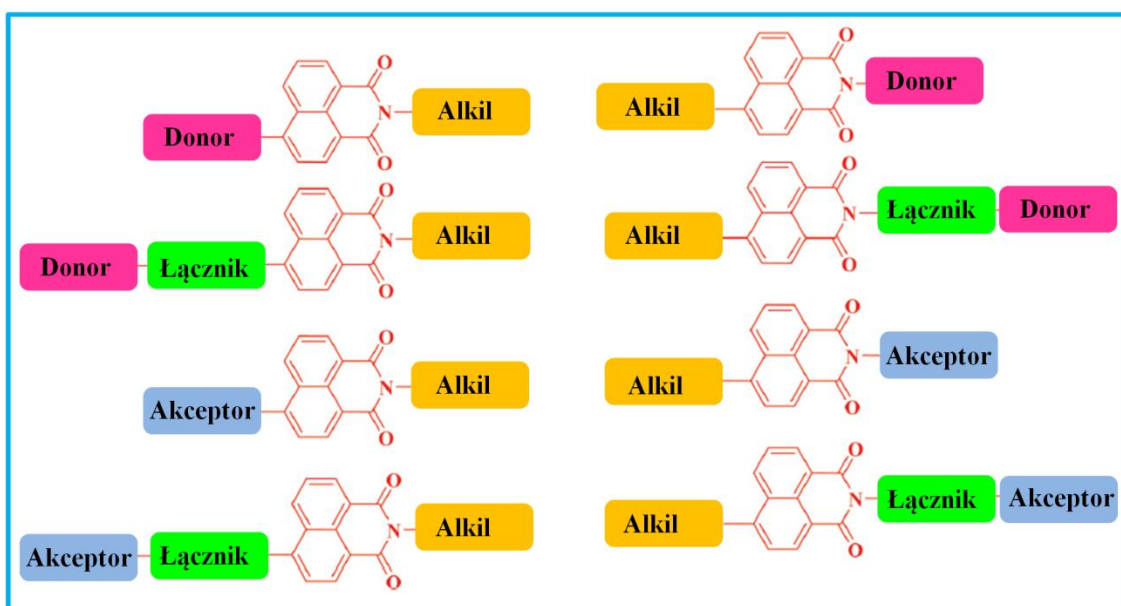
Pochodne NI posiadają płaską strukturę o silnej tendencji do ścisłego upakowania w stanie skondensowanym poprzez interakcje międzycząsteczkowe  $\pi$ - $\pi$ , w związku z czym mają tendencję do tworzenia agregatów [136, 167, 168]. Powyższe zjawisko ma znaczenie w przypadku zastosowania tego typu związków np. w elektronice organicznej. W wyniku agregacji najczęściej dochodzi do wygaszenia emisji ACQ (ang. *Aggregation-Caused Quenching*), co jest efektem wysoce niepożądanym. Procesem odwrotnym do ACQ jest emisja indukowana agregacją AIE (ang. *Aggregation-Induced Emission*). Polega ona na wzmocnieniu intensywności emisji poprzez utworzenie agregatów [136]. Przeprowadzone badania eksperymentalne jak i teoretyczne pozwoliły na sprecyzowanie hipotezy wyjaśniającej efekt zmiany emisji w stanie skondensowanym, gdzie za mechanizm przyjęto ograniczenie ruchów wewnątrzcząsteczkowych oraz zaburzenie płaskiej struktury. Zatem modyfikacje obejmujące wprowadzenie organicznych grup funkcyjnych w miejsca reaktywne

naftalimidu, tj. pozycję 3- i 4- rdzenia oraz N-imidu (Rys. 19) mają na celu przekształcenie fluoroforu ACQ w jednostkę AIE, posiadającą wysokie wydajności kwantowe fluorescencji.



Rysunek 19. Reaktywność naftalimidu [136].

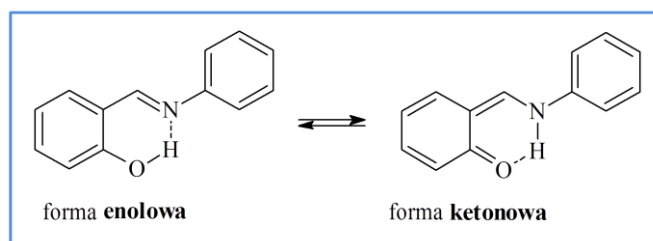
W literaturze opisano jeszcze kilka innych mechanizmów odpowiedzialnych za emisję pochodnych NI w roztworze, bezpośrednio zależnych od struktury chemicznej związku, które scharakteryzowano poniżej.



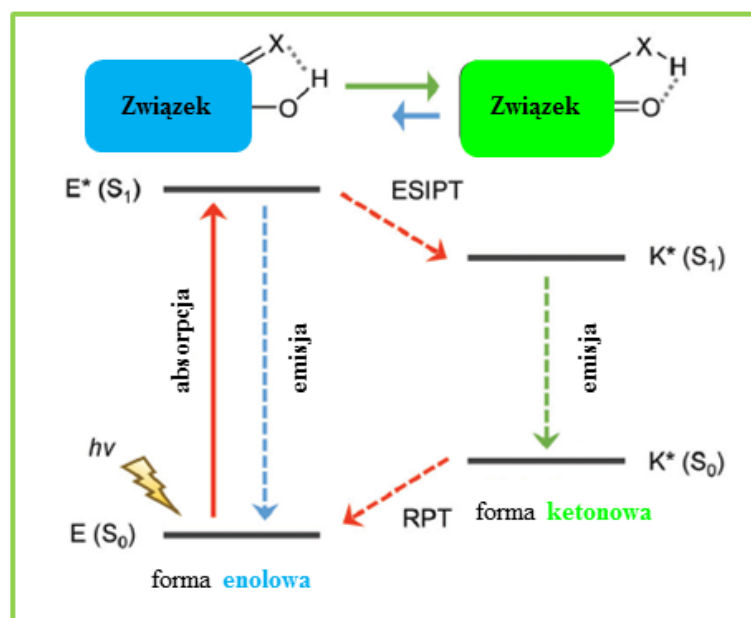
Rysunek 20. Typy układów zawierających NI, w których zachodzi proces ICT [169].

W układach donorowo-akceptorowych najbardziej charakterystyczny jest proces wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia ładunku od donora do akceptora ICT (ang. *Internal Charge Transfer*) [169 – 171]. Do tej pory zaprojektowano i otrzymano wiele różnych układów tego typu, w których rdzeń stanowił

naftalimid (Rys. 20). Zachodzący w nich proces ICT umożliwił zastosowanie nowych związków w obrazowaniu komórkowym, organicznych diodach elektroluminescencyjnych (OLED) i ogniwach fotowoltaicznych (OPV), a także jako barwników fluorescencyjnych czy chemosensorów [169]. Kolejny odpowiedzialny za emisję mechanizm związany jest z występowaniem odpowiedniej struktury zawierającej wiązanie wodorowe pomiędzy donorem ( $-\text{OH}$  i  $-\text{NH}_2$ ) a akceptorem ( $=\text{N}-$  i  $\text{C}=\text{O}$ ) [172]. W takich ugrupowaniach dochodzi wówczas do wewnątrzcząsteczkowego transferu protonu, który może zachodzić zarówno przez stan podstawowy GSIPT (ang. *Ground State Intramolecular Proton Transfer*) (Rys. 21) [173], jak i wzbudzony ESIPT (ang. *Excited State Intramolecular Proton Transfer*) (Rys. 22) [172].

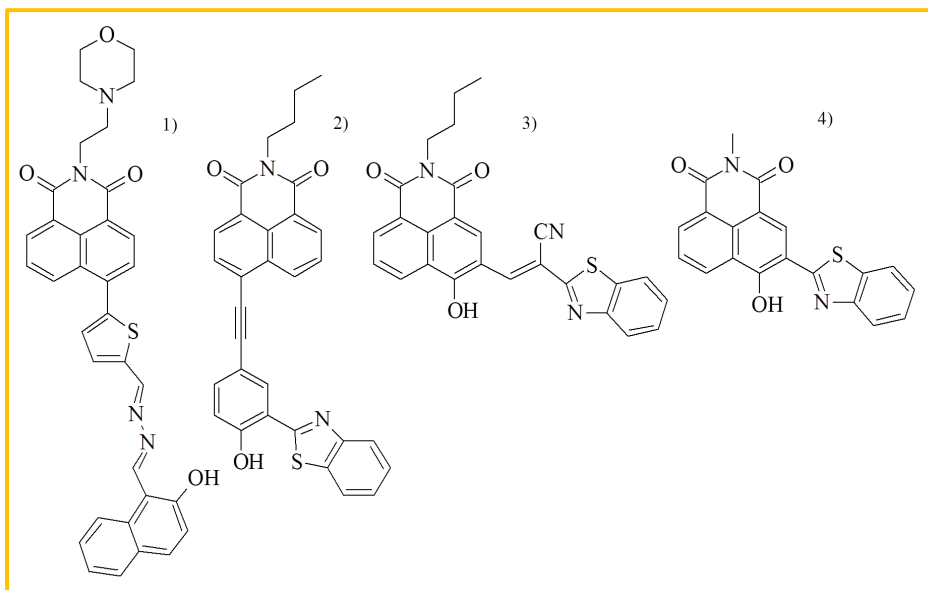


Rysunek 21. Proces GSIPT [173].



Rysunek 22. Proces ESIPT [172].

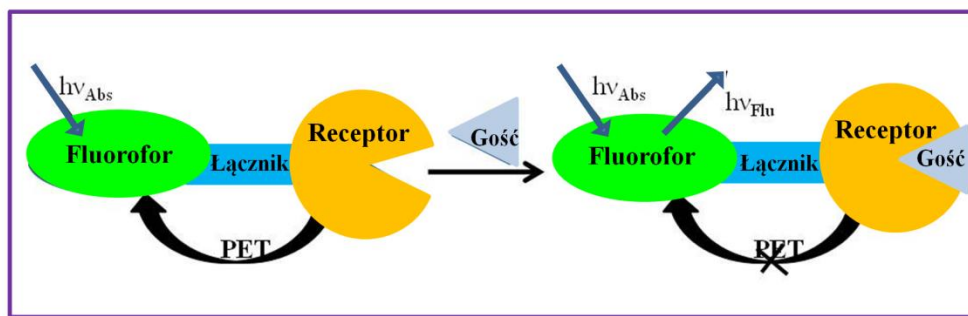
Badania wykazują, iż proces ESIPT przebiega zazwyczaj poprzez stan przejściowy sześć- [174], siedmio- [175] i ośmioczłonowego pierścienia [176, 177] natomiast nie zaobserwowano go w przypadku pierścieni pięcioczłonowych [174]. Na *Rysunku 23* przedstawiono struktury chemiczne pochodnych naftalimidów zawierających jednostkę zdolną do wewnątrzcząsteczkowego transferu protonu poprzez stan wzbudzony [176, 178 – 180].



Rysunek 23. Przykłady naftalimidów, w których zachodzi proces ESIPT 1) [178], 2) [179], 3) [176], 4) [180].

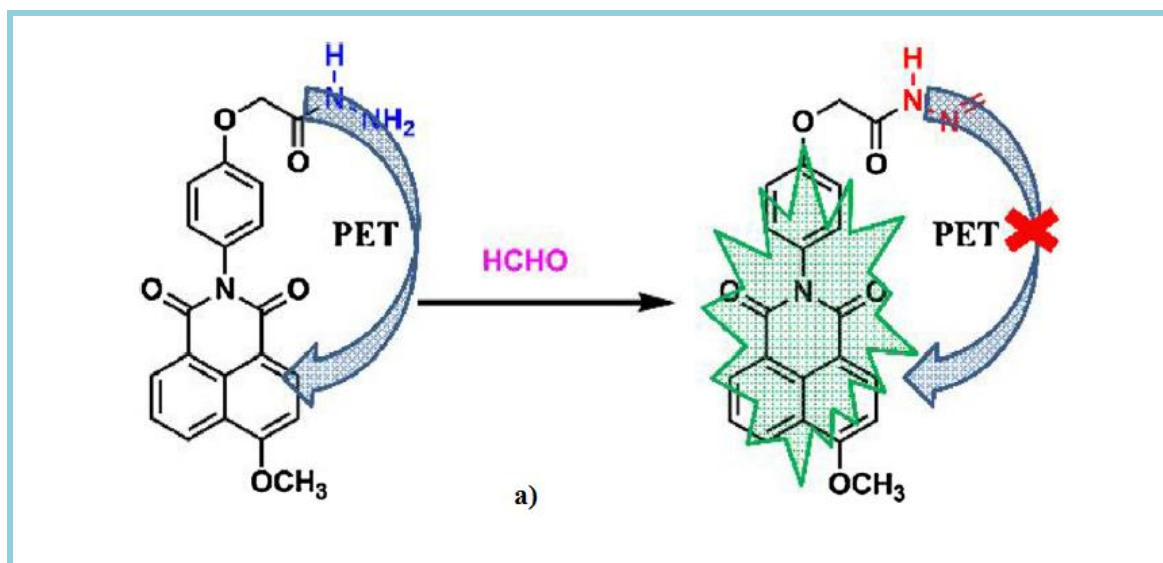
Innym mechanizmem odpowiedzialnym za emisję jest proces związany z hamowaniem (inhibicją) fotoindukowanego transportu elektronowego - PET (ang. *Photoinduced Electron Transfer*). Układy, w których może zachodzić PET zbudowane są z receptora, łącznika oraz fluoroforu. Receptor jest donorem a fluorofor akceptorem elektronów. W tym układzie wewnątrzcząsteczkowy transfer elektronów z receptora do fluoroforu jest spowodowany absorpcją promieniowania.

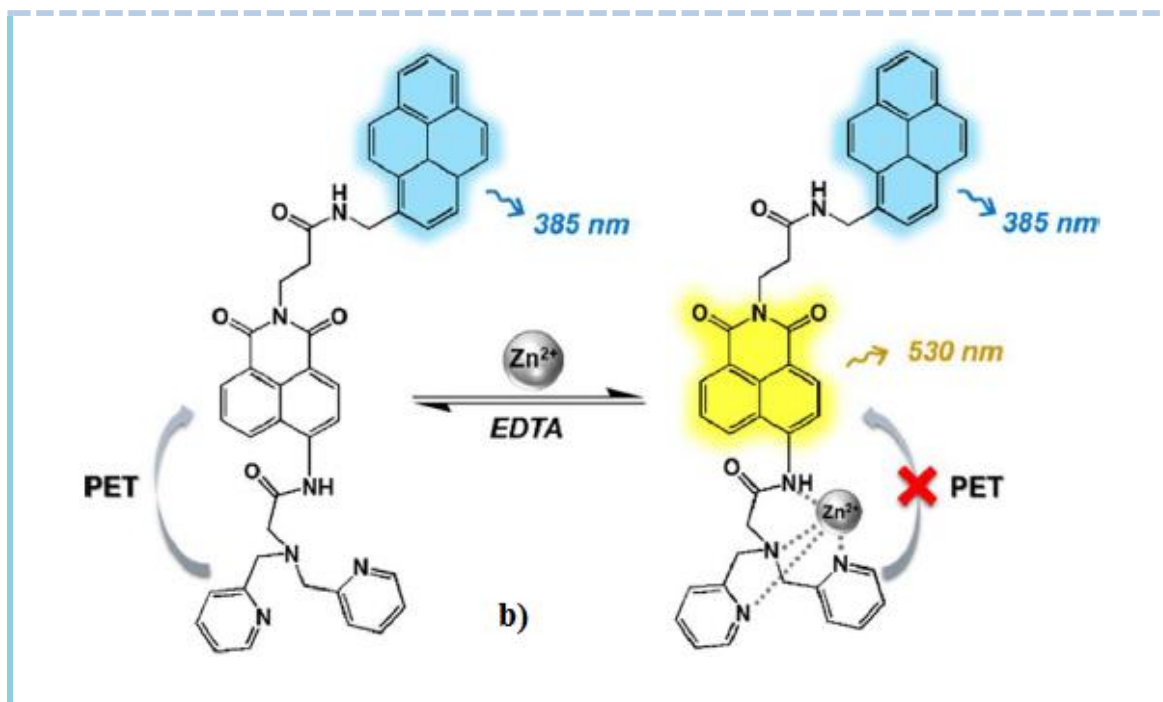




Rysunek 24. Proces PET [181].

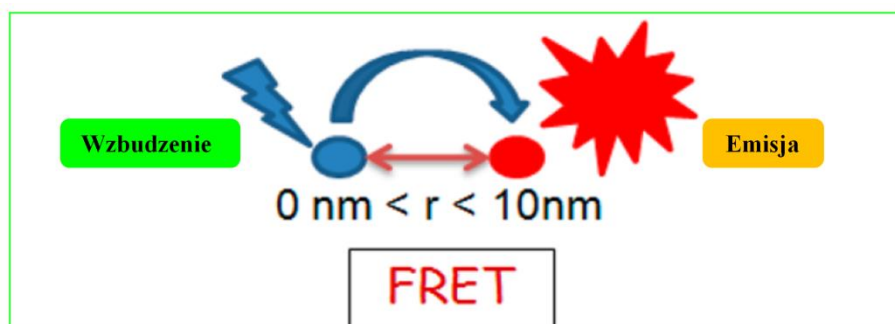
Ostatecznie doprowadza to do wygaszenia fluorescencji. Natomiast w momencie gdy receptor zostanie „związany”, dochodzi do zahamowania procesu PET i widoczna jest fluorescencja (Rys. 24) [181]. Rysunek 25 przedstawia struktury chemiczne pochodnych naftalimidów, w których zachodzi fotoindukowany transport elektronów – PET [182, 183].





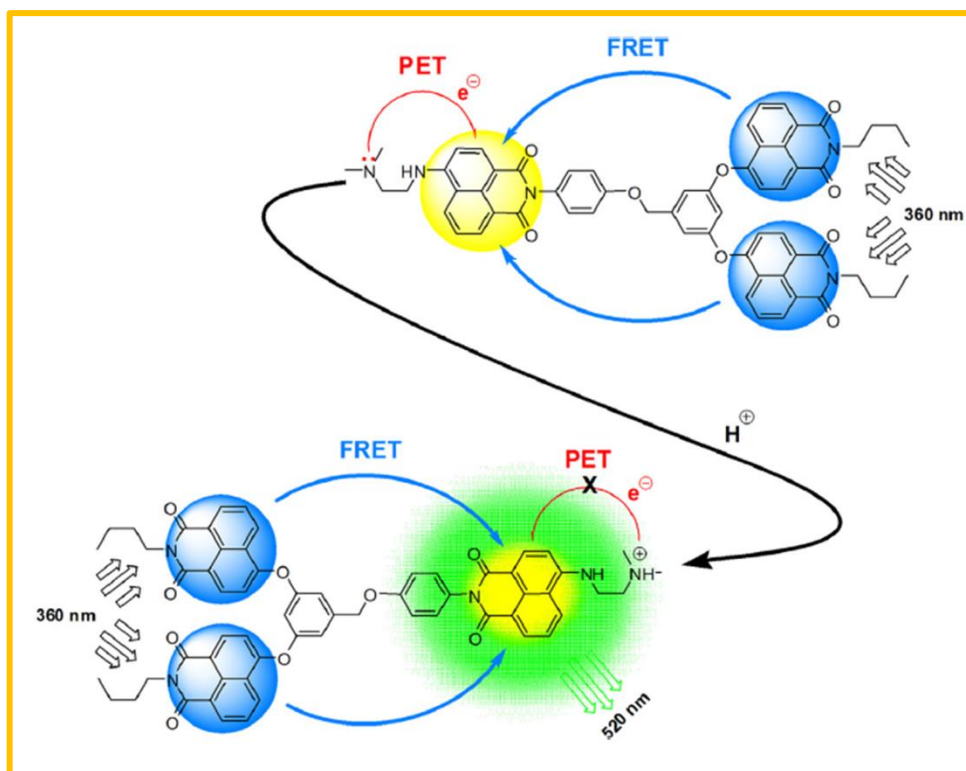
Rysunek 25. Przykłady pochodnych naftalimidów, w których zachodzi proces PET a) [183], b) [182].

Rezonansowy transfer energii fluorescencji – FRET (ang. *Fluorescence Resonance Energy Transfer*) to mechanizm polegający na transporcie energii pomiędzy dwoma chromoforami (donorem i akceptorem) ale na drodze innej niż promieniowanie [184]. Częsteczka akceptora zostaje następnie wzbudzona i emituje powracając do stanu podstawowego.



Rysunek 26. Proces FRET [185].

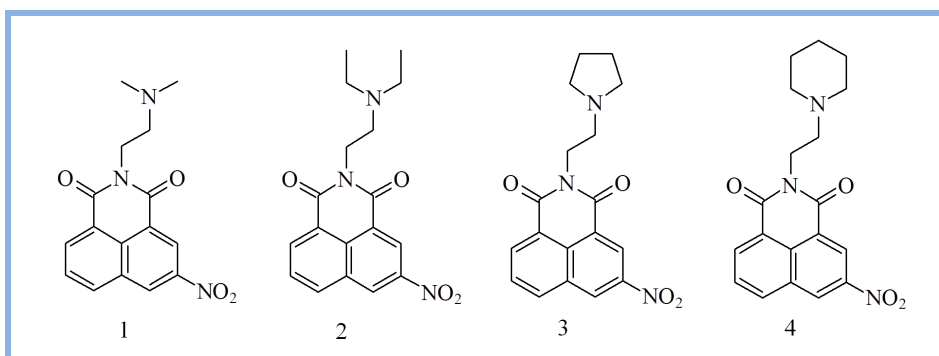
Wydajność procesu FRET silnie zależy od odległości ( $r$ ) między donorem a akceptorem, a zatem musi zostać spełniony następujący warunek:  $0 < r < 10 \text{ nm}$  (Rys. 26) [185]. Poniżej przedstawiono pochodną NI, w której dochodzi do procesu FRET (Rys. 27) [186].



Rysunek 27. Pochodna NI, w której zachodzi proces FRET [186].

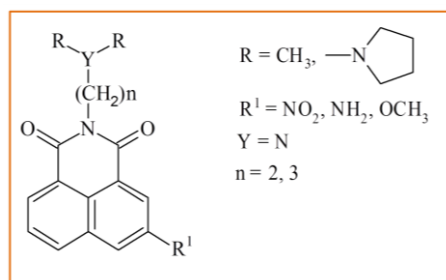
## 2. 5. 2. Naftalimidy jako cytotoksyki

Naftalimidy, to klasa związków wykazujących wysoką aktywność przeciwnowotworową [135, 163]. Posiadają również zdolność do wiązania się z nicią DNA poprzez interkalację. Już w latach siedemdziesiątych XX w. rozpoczęto projektowanie oraz syntezę tego typu cząsteczek jako potencjalnych środków przeciwnowotworowych. Pierwsza seria naftalimidów została zaprojektowana w oparciu o połączenie ze sobą jednostek strukturalnych o właściwościach cytotoksycznych, takich jak:  $\beta$ -nitronaftalen kwasu arystocholowego, tiloron, morfolino- $\beta$ -talidomid oraz glutarimid cykloheksimidu. W celu otrzymania powyższych pochodnych przeprowadzono kondensację handlowo dostępnego bezwodnika 3-nitronaftalowego z odpowiednimi aminami. Związki te zbadano pod kątem działania cytotoksycznego *in vitro* na liniach komórkowych raka szyjki macicy (HeLa). Spośród wszystkich związki nr 1 (mitonafid) oraz 3 (Rys. 28) wykazały wysoką cytotoksyczność w zakresie 0,5 – 1  $\mu$ M. Mechanizm działania pierwszej serii NI polegał na inaktywacji topoizomerazy typu II (enzymu biorącego udział w replikacji DNA) [163].



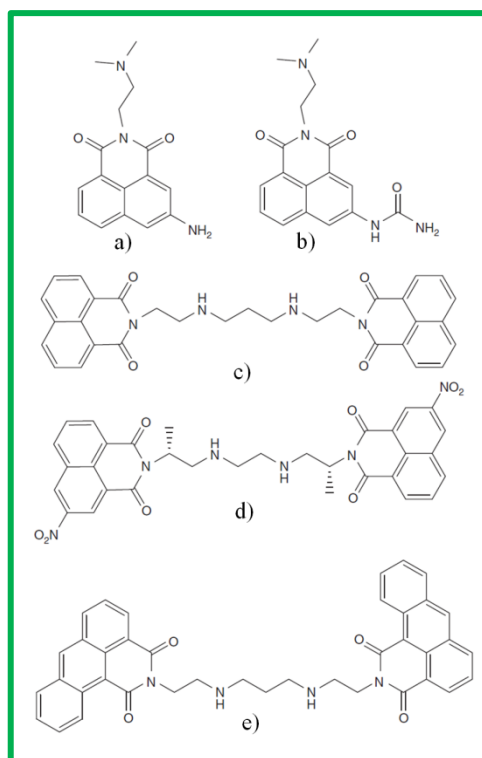
Rysunek 28. Struktury chemiczne pierwszej serii naftalimidów: 1- mitonafid, 2, 3, 4 [135, 163].

Ze względu na interesującą aktywność biologiczną NI postanowiono dokonać modyfikacji struktury bezwodnika 3-nitro-1,8-naftalowego zarówno w obrębie N-imidu jak i pozycji 4-, 5- i 6- pierścienia naftalenowego (Rys. 19). Badania wykazały, iż obecność atomu azotu przy długości łańcucha (2 - 3 atomy węgla) w obrębie N-imidu determinują cytotoksyczność. Spadek zasadowości azotu poprzez podstawienie go atomem węgla, siarki lub tlenu powoduje obniżenie aktywności. Stwierdzono również, że obecność grupy nitrowej (-NO<sub>2</sub>), aminowej (-NH<sub>2</sub>) lub metoksyowej (-OCH<sub>3</sub>) w pozycji 3- pierścienia naftalenowego zwiększa cytotoksyczność. Na Rysunku 29 przedstawiono ogólną strukturę monopodstawionych naftalimidów o wysokiej aktywności przeciwnowotworowej [163].



Rysunek 29. Najbardziej aktywne monopodstawione pochodne naftalimidów [163].

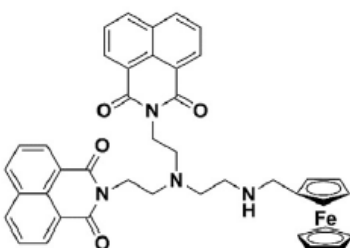
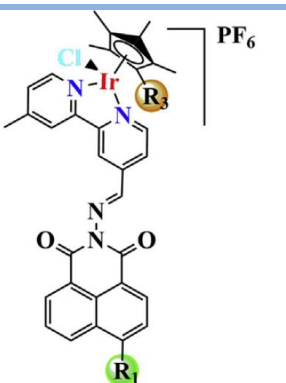
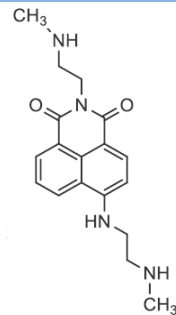
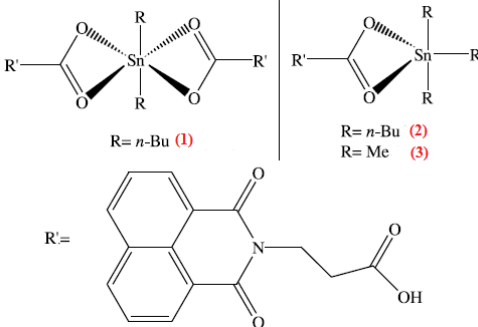
Spośród mono-naftalimidów na szczególną uwagę zasługuje amonafid (Rys. 30a) oraz jego pochodna UNBS5162 (Rys. 30b) [135]. Amonafid wykazywał aktywność przeciwnowotworową względem raka piersi oraz białaczki. Jednak nie wszedł on w III fazę badań klinicznych z powodu toksyczności względem szpiku kostnego, prowadzącej do małopłytkowości, niedokrwistości oraz leukopenii [163, 187].

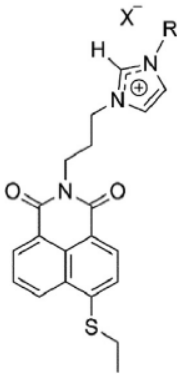
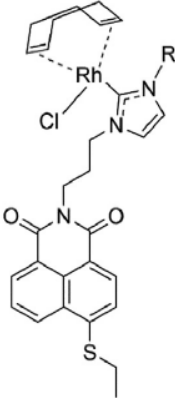
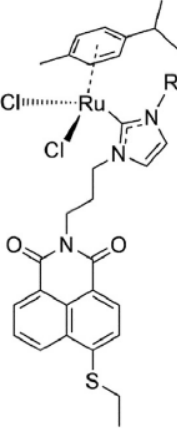
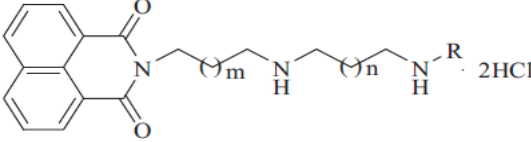
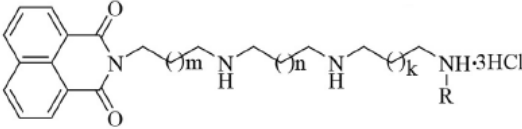


Rysunek 30. Struktury chemiczne NI badanych klinicznie: a) amonafid, b) UNBS5162, c) elinafid, d) bisnafid, e) bibenilon [135, 163].

Z kolei UNBS5162 okazał się cytotoksyczny względem raka prostaty [187]. Z biegiem czasu właściwości terapeutyczne naftalimidów modyfikowano, w szczególności, badając bis-naftalimidy. Spośród nich, elinafid, ujawnił aktywność *in vitro* oraz *in vivo* przeciwko guzom litym (Rys. 30c) [163, 188], bisnafid wykazał aktywność względem nowotworu płuc, jelita grubego, piersi oraz prostaty (Rys. 30d) [189] a bibenilon był cytotoksyczny w stosunku do raka jelita grubego - HT-29 (Rys. 30e) [139]. Duża grupa nowych cytotoksyków, bazująca na rdzeniu NI została opisana w pracy przeglądowej przez zespół Profesora K. Walczaka. Przegląd dotyczył lat 2007 – 2017 i obejmował pojedyncze, skondensowane oraz dwufunkcyjne koniugaty, jak również fotonukleazy czy kompleksy metaloorganiczne naftalimidów [157]. Poszukiwanie nowych związków trwa nadal. W Tabeli 12 zaprezentowano struktury chemiczne pochodnych NI opisanych po 2017 roku oraz podano ich wartości  $IC_{50}$  i linie komórkowe wobec których wykazują aktywność przeciwnowotworową.

Tabela 12. Pochodne naftalimidów stosowane jako cytotoksyki opisane w literaturze po 2017 roku.

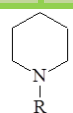
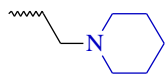
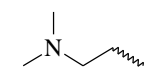
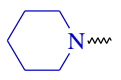
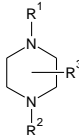
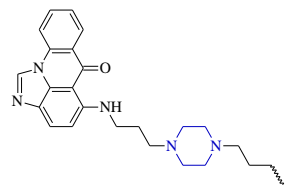
STRUKTURA	IC <sub>50</sub>	LINIA KOM.	LIT.
	10,52	EC-109	[158]
	7,76	BGC-823	
	4,33	SGC-7901	
	6,79	HepG2	
 <b>R<sub>1</sub> = pyrrolidine, R<sub>3</sub> = Biphenyl (1)</b> <b>R<sub>1</sub> = morpholine, R<sub>3</sub> = Biphenyl (2)</b>	15,6 (1)	A549	[190]
	17,0 (2)	HepG2	
	11,3 (1)		
	17,1 (2)		
	11,8 (1)	HeLa	
	4,9 (2)		
	14	K562	[170]
	32	MCF-7	
 <b>R = <i>n</i>-Bu (1)</b> <b>R = <i>n</i>-Bu (2)</b> <b>R = Me (3)</b>	0,40 (1)	MCF-7	[191]
	0,20 (2)		
	1,60 (3)		
	1,50 (1)		
	0,10 (2)		
	1,70 (3)	HT-29	

<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p> R = CH<sub>3</sub> X = I (1)  R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> X = I (2)  R = CH<sub>2</sub>-Ph X = Br (3) </p> </div> <div style="text-align: center;">  <p> R = CH<sub>3</sub> (4)  R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (5)  R = CH<sub>2</sub>-Ph (6) </p> </div> <div style="text-align: center;">  <p> R = CH<sub>3</sub> (7)  R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (8)  R = CH<sub>2</sub>-Ph (9) </p> </div> </div>	<div style="display: flex; flex-direction: column;"> <div style="margin-bottom: 10px;"> 4,6 (1) 1,9 (2) 1,5 (3) 5,8 (4) 1,7 (5) 4,0 (6) 18,6 (7) 11,6 (8) 4,8 (9) </div> <div> 27,5 (1) 16,0 (2) 9,6 (3) 10,0 (4) 6,5 (5) 6,2 (6) 36,8 (7) 26,4 (8) 4,9 (9) </div> </div>	<div style="display: flex; flex-direction: column;"> <div style="margin-bottom: 10px;">MCF-7</div> <div>HT-29</div> </div>	<div style="display: flex; flex-direction: column;"> <div style="margin-bottom: 10px;">[161]</div> <div></div> </div>
<div style="text-align: center;">  <p> m=1, n=1, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (1)  m=2, n=2, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (2)  m=1, n=1, R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (3)  m=1, n=1, R=cyclopropyl (4)  m=2, n=1, R=cyclopropyl (5)  m=2, n=2, R=cyclopropyl (6)  m=2, n=1, R=cyclohexyl (7) </p> </div>	<div style="display: flex; flex-direction: column;"> <div style="margin-bottom: 10px;"> 11,14 / 10,06 (1) 10,42 / 10,82 (2) 37,02 / 7,26 (3) 42,39 / 13,50 (4) 36,98 / 9,76 (5) 20,71 / 13,15 (6) 18,95 / 8,75 (7) 18,80 / 20,12 (1) </div> <div> 14,39 / 13,11 (2) 26,50 / 14,41 (3) 25,22 / 21,33 (4) 32,74 / 9,64 (5) 13,74 / 20,66 (6) 10,94 / 3,30 (7) </div> </div>	<div style="display: flex; flex-direction: column;"> <div style="margin-bottom: 10px;">K562 / HepG2</div> <div>HCT116 / SMMC-7721</div> </div>	<div style="display: flex; flex-direction: column;"> <div style="margin-bottom: 10px;">[192]</div> <div></div> </div>
<div style="text-align: center;">  <p> m=1, n=1, k=1, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (1)  m=1, n=2, k=1, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (2)  m=1, n=1, k=1, R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (3)  m=1, n=2, k=1, R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (4)  m=2, n=2, k=2, R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (5)  m=1, n=1, k=1, R=cyclopropyl (6)  m=1, n=2, k=1, R=cyclopropyl (7)  m=2, n=2, k=2, R=cyclopropyl (8)  m=1, n=2, k=1, R=cyclohexyl (9)  m=2, n=2, k=2, R=cyclohexyl (10) </p> </div>	<div style="display: flex; flex-direction: column;"> <div style="margin-bottom: 10px;"> 6,08 / 6,77 (1) 14,75 / 5,22 (2) 10,21 / 9,98 (3) 7,71 / 7,66 (4) 32,44 / 75,27 (5) 4,67 / 6,34 (6) 8,09 / 6,59 (7) 8,55 / 9,68 (8) 17,17 / 25,44 (9) 30,74 / 36,95 (10) </div> <div> 6,73 / 7,71 (1) 5,94 / 10,98 (2) 7,96 / 11,23 (3) 5,20 / 6,60 (4) 20,44 / 18,77 (5) 5,28 / 5,13 (6) 7,21 / 6,38 (7) 15,05 / 12,02 (8) 18,29 / 29,86 (9) 14,18 / 14,32 (10) </div> </div>	<div style="display: flex; flex-direction: column;"> <div style="margin-bottom: 10px;">K562 / HepG2</div> <div>HCT116 / SMMC-7721</div> </div>	<div style="display: flex; flex-direction: column;"> <div style="margin-bottom: 10px;">[193]</div> <div></div> </div>

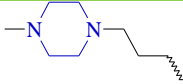
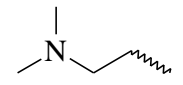

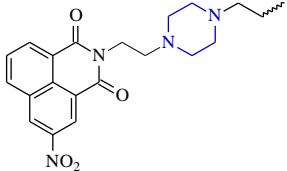
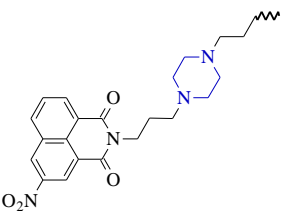
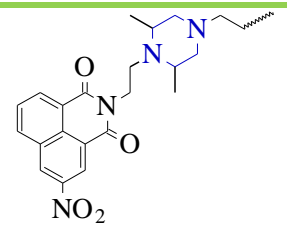
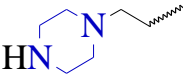
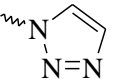
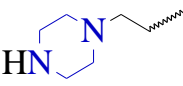
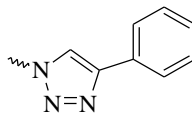
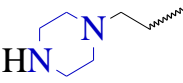
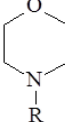
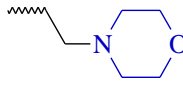
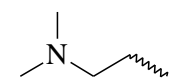
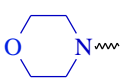
EC-109–rak przełyku; BGC-823, SGC-7901–rak żołądka; HepG2, SMMC-7721–rak wątroby; K562–białaczka; MCF-7–rak piersi; HT-29, HCT116–rak jelita grubego; HeLa–rak szyjki macicy; A549–rak płuc

Związki zawierające w swojej strukturze piperydynę, piperazynę oraz morfolinę występują często jako substancje czynne będące składnikami leków dopuszczonych do obrotu. W literaturze opisano pochodne naftalimidów posiadające motyw piperydyny, piperazyny oraz morfoliny w obrębie N-imidu oraz pozycji 3-pierścienia naftalenowego wykazujące aktywność przeciwnowotworową m. in. względem raka: szyjki macicy, piersi, jelita grubego, jajnika, płuc, czerniaka czy białaczki. Szczegółowe dane na ten temat znajdują się w Tabeli 13.

Tabela 13. Pochodne naftalimidów zawierających piperydynę, piperazynę oraz morfolinę.

R <sup>1</sup> - POZYCJA 3-C RDZEŃ NAFTALENU									
R - CZĘŚĆ IMIDOWA		LINIA KOM.		LIT.					
									
	NO <sub>2</sub>	HeLa-rak szyjki macicy		[163]					
	NH <sub>2</sub>	MCF-7-rak piersi		[194]					
	Cl	HeLa-rak szyjki macicy		[195]					
		HeLa-rak szyjki macicy		[196]					
		P388D1-rak węzłów chłonnych							
									
	NO <sub>2</sub>	HCT-116	rak jelita grubego	MCF-7	rak piersi	IGROV1	rak jajnika	[197]	
		COLO 205		NCI/ADR-RES		OVCAR-3			
		HCC-2998		MDA-MB-231		OVCAR-4			
		HCT-15		HS 578T		OVCAR-5			
		HT-29		MDA-MB-435		OVCAR-8			
		KM12		MDA-N		SK-OV-3			
		SW-620		BT-549		786-0			
		A549		CCRF-CEM		ACHN			
		EKVX	rak płuc	MOLT-4	białaczka	CAKI-1	rak nerki		
		NCI-H226		RPMI-8226		RXF 393			
		HOP-92		SR		SN12C			
		HOP-62		K-562		TK-10			
		NCI-H23		HL-60		UO-31			
		NCI-H322M		SF-268	rak centralnego układu nerwowego	A498	czerniak		
		NCI-H460		SF-295		SK-MEL-2			
		NCI-H522		SF-539		LOX IMVI			
		DU-145		SNB-19		MALME-3M			
		PC-3	rak prostaty	SNB-75		M14			
				U-251		SK-MEL-28			
						UACC-257			



	NO <sub>2</sub>	HeLa-rak szyjki macicy	[195]
	NH <sub>2</sub>	HeLa-rak szyjki macicy	[195]
		HeLa-rak szyjki macicy	[196]
		P388D1-rak węzłów chłonnych	
	NO <sub>2</sub>	HT-29-rak jelita grubego	[198]
	NO <sub>2</sub>	HT-29-rak jelita grubego	[163]
	NO <sub>2</sub>	HT-29-rak jelita grubego	[198]
		MCF-7-rak piersi	[199]
		HeLa-rak szyjki macicy	
		7721-rak wątroby	
		MCF-7-rak piersi	[199]
		HeLa-rak szyjki macicy	
		7721-rak wątroby	
	NH <sub>2</sub>	MCF-7-rak piersi	[194]
		HeLa-rak szyjki macicy	
			
	NO <sub>2</sub>	HeLa-rak szyjki macicy	[163]
		L1210-białaczka	[200]
	NH <sub>2</sub>	HeLa-rak szyjki macicy	[194]
	OH	MCF-7-rak piersi	[194]
	Cl	HeLa-rak szyjki macicy	[195]
		HeLa-rak szyjki macicy	[196]
		P388D1-rak węzłów chłonnych	

### 2. 5. 3. Zastosowanie naftalimidów w barwieniu komórkowym

W bioobrazowaniu najczęściej stosuje się fluorofory, które po wzbudzeniu określoną długością fali są zdolne do emisji o odpowiedniej intensywności w środowisku komórkowym [201]. Odkryte do tej pory fluorofory zrewolucjonizowały badania dynamiki biologicznej, szczególnie na poziomie komórkowym, poprzez monitorowanie m. in.: białek, RNA, DNA, licznych organelli komórkowych a nawet endocytozy, egzocytozy, aktywności enzymów [202], pH czy potencjałów błonowych komórek [203]. Barwniki fluorescencyjne stosowane w obrazowaniu komórkowym muszą charakteryzować się przede wszystkim dużym przesunięciem Stokesa, silną fluorescencją, a także odpowiednimi właściwościami farmakokinetycznymi, takimi jak lipofilowość, czy zdolność do wiązania białek [201]. Należy podkreślić, iż substancje wykorzystywane w barwieniu komórkowym nie mogą być toksyczne dla zdrowych komórek [204]. W literaturze opisano wiele biosensorów opartych na 4-podstawionym 1,8-naftalimidzie, które z powodzeniem zastosowano w bioobrazowaniu, m. in. do detekcji  $\beta$ -galaktozydazy [205], cysteiny – Cys [206] czy lizosomalnego glutationu (GSH) [207]. W Tabeli 14 zestawiono substancje, które są wykrywane za pomocą pochodnych NI w obrazowaniu komórkowym.

Tabela 14. Pochodne naftalimidów stosowane w obrazowaniu komórkowym.

ANALIT	LIT.	ANALIT	LIT.	ANALIT	LIT.	ANALIT	LIT.	ANALIT	LIT.
Ag <sup>+</sup>	[208]	DPP IV	[209]	H <sub>2</sub> S <sub>n</sub>	[215]	HSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	[216]	pH	[217]
Al <sup>3+</sup>	[213]	DTT	[214]	HA	[219]	kwas askorbinowy	[220]	RSH	[221]
ALP	[218]	Fe <sup>3+</sup>	[213]	HBrO	[222]	NAT2	[223]	S <sup>2-</sup>	[224]
$\beta$ -gal	[205]	GSH	[207]	HClO	[226]	Ni <sup>2+</sup>	[230]	Sec	[227]
biotiole	[225]	GST	[232]	HCOH	[183]	NTR	[234]	SNAP-tag	[231]
Ca <sup>2+</sup>	[228]	GT	[237]	Hcy	[233]	O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	[239]	SO <sub>2</sub>	[235]
CO	[236]	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	[242]	HDAC	[238]	O <sub>3</sub>	[244]	stres ER	[240]
Cr <sup>3+</sup>	[241]	H <sub>2</sub> S	[206]	Hg <sup>2+</sup>	[243]	ONOO <sup>-</sup>	[247]	TrxR	[184]
Cu <sup>2+</sup>	[245]	H <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	[210]	hNQO1	[246]	P450 1A2	[212]	UDP	[248]
Cys	[206]			Ho <sup>3+</sup>	[211]				

ALP–fosfataza alkaliczna;  $\beta$ -gal– $\beta$  galaktozydaza; CO–tlenek węgla; Cys–cysteina; DPP IV–dipeptylo peptydaza; DTT–1,4–ditiotretol; GSH–glutation; GST–S-transferaza glutationowa; GT–glukozylotransferaza; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>–nadtlenek wodoru; H<sub>2</sub>S–kwas siarkowodorowy; H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>–disulfan; H<sub>2</sub>S<sub>n</sub>–polisulfid; HA–ludzka albumina; HBrO–kwas podbromawy; HClO–kwas podchlorawy; HCOH–formaldehid; Hcy–homocysteina; HDAC–deacetylaza histonowa; hNQO1–ludzka NAD(P)H oksydoreduktaza chinonowa 1; HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>–anion wodorosiarczanowy; NAT2–N-acetylotransferaza 2; NTR–nitroreduktaza; O<sub>2</sub><sup>-</sup>–ponadtlenkowy anion rodnikowy; ONOO<sup>-</sup>–peroksynitryt; P450 1A2–cytochrom; RSH–tiole; Sec–selenocysteina; SO<sub>2</sub>–dwutlenek siarki; SNAP-tag–znacznik białkowy; stres ER–stres retikulum endoplazmatycznego; TrxR–reduktaza tioredoksyny; UDP–urydyno difosfataza;

## 2. 5. 4. Naftalimidy jako sondy chemiczne

Zgodnie z licznymi doniesieniami literaturowymi pochodne naftalimidów znajdują zastosowanie jako sondy chemiczne do wykrywania szeregu różnych analitów. Niemniej jednak do tej pory opublikowano tylko kilka artykułów poświęconych czujnikom opartym na 3-podstawionych 1,8-naftalimidach [249, 250]. W Tabeli 15 zestawiono zbiór substancji, w których do detekcji wykorzystuje się NI podstawione głównie w pozycji 4.

Tabela 15. Pochodne naftalimidów stosowane jako sondy chemiczne.

ANALIT	LIT.	ANALIT	LIT.	ANALIT	LIT.
Ag <sup>+</sup>	[251]	F <sup>-</sup>	[171, 252]	Ni <sup>2+</sup>	[253]
Al <sup>3+</sup>	[254]	Fe <sup>3+</sup>	[255]	<i>o</i> -fenylenodiamina	[256]
ATP	[257]	fruktoza	[258]	OH*	[204]
benzydyna	[256]	furosemid	[259]	O <sub>3</sub>	[244]
BF <sub>3</sub>	[260]	Hg <sup>2+</sup>	[167]	Pb <sup>2+</sup>	[253]
CH <sub>3</sub> *	[204]	HNO	[261]	<i>p</i> -fenylenodiamina	[256]
CHT	[262]	HSO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	[263]	pH	[264]
CN <sup>-</sup>	[171, 265]	H <sub>2</sub> O	[266]	PhSH	[267]
CO	[268]	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	[255]	PPi	[269]
CO <sub>2</sub>	[270]	H <sub>2</sub> S	[271]	Sn <sup>2+</sup>	[272]
COCl <sub>2</sub>	[273]	kazeina	[274]	T	[275]
Cr <sup>3+</sup>	[254]	keratyna	[276]	<i>t</i> -BuO*	[204]
Cu <sup>2+</sup>	[160]	kwas 2,4-dichlorofenoksyoctowy	[277]	tetraetylenopentamina	[256]
dopamina	[278]	kwas pikrynowy	[279]	TNP	[280]
DMAP	[256]	metamfetamina	[281]	Ti <sup>3+</sup>	[282]
Eu <sup>3+</sup>	[283]	Mg <sup>2+</sup>	[284]	Trp	[285]
Et <sub>3</sub> N	[256]	N-butylamina	[256]	Zn <sup>2+</sup>	[160]
EtOH	[286]	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	[287]	4-NP	[280]

ATP - trifosforan adenozyne; CHT – chymotrypsyna; COCl<sub>2</sub>-fosgen; DMAP-4-dimetyloaminopirydyna; Et<sub>3</sub>N-trietyloamina; HNO-nitroksyl; PPi – pirofosforan; T-temperatura; TNP – 2,4,6-trinitrofenol; Trp – tryptofan; 4-NP–p-nitrofenol.

Ponadto NI wykazują zdolność do tworzenia kompleksów z jonami różnych metali, które zebrano w Tabeli 16.

Tabela 16. Pochodne naftalimidów tworzące kompleksy z kationami metali.

KATION	LIT.	KATION	LIT.	KATION	LIT.	KATION	LIT.	KATION	LIT.
Ag <sup>+</sup>	[288]	Cu <sup>2+</sup>	[245]	Pt <sup>4+</sup>	[145]	Ir <sup>3+</sup>	[190]	Ru <sup>2+</sup>	[190]
Al <sup>3+</sup>	[289]	Fe <sup>2+</sup>	[290]	Rh <sup>+</sup>	[161]	Pb <sup>2+</sup>	[291]	Sn <sup>4+</sup>	[191]
Au <sup>+</sup>	[292]	Fe <sup>3+</sup>	[275]	Hg <sup>2+</sup>	[229]	Pd <sup>2+</sup>	[293]	Zn <sup>2+</sup>	[154]
Bi <sup>3+</sup>	[294]	Ca <sup>2+</sup>	[228]						

## 2. 5. 5. Zastosowanie naftalimidów w elektronice organicznej

Duża ilość związków organicznych charakteryzuje się wysoką wydajnością kwantową fluorescencji w świetle widzialnym. Pod tym względem struktury tego typu idealnie nadają się do konstrukcji kolorowych i płaskich wyświetlaczy. Zgodnie z doniesieniami literaturowymi pierwsza organiczna dioda elektroluminescencyjna OLED (ang. *Organic Light Emitting Diode*) została skonstruowana przez zespół badawczy C. W. Tanga w 1987 r. Składała się ona z elektrody metalicznej (katody), warstwy aktywnej EML (ang. *Emissive Layer*) zawierającej półprzewodnik organiczny oraz elektrody przezroczystej (anody) (Rys. 31a) [295]. Ówczesne diody typu OLED mają budowę wielowarstwową i są wzbogacone dodatkowo o warstwę HTL (ang. *Hole-Transporting Layer*) i ETL (ang. *Electron-Transporting Layer*) (Rys. 31b i c) [296].

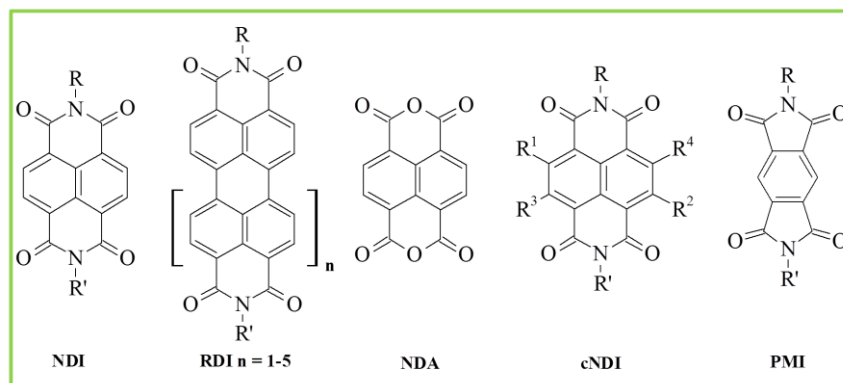


Rysunek 31. Schemat budowy diod OLED, konstrukcja: a) najprostsza [297], b), c) wielowarstwowa [298].

Działanie organicznych diod opiera się na wykorzystaniu zjawiska elektroluminescencji (EL), czyli emisji światła pod wpływem przyłożonego napięcia. Aby związek wykazywał elektroluminescencję musi posiadać równocześnie zdolność do fluorescencji (PL) [297]. Struktury organiczne w diodach OLED pełnią m. in. funkcję emitera [298]. Obecnie związki organiczne o małej masie cząsteczkowej zawierające wiązania  $\pi$ -sprężone są intensywnie badane pod kątem zastosowania w optoelektronice. Spośród szerokiej gamy, pojawiają się cząsteczki oparte na rdzeniu naftalimidowym i posiadające wiązania iminowe. Aromatyczna struktura imidowa, ze względu na wysokie powinowactwo elektronowe, dobrą ruchliwość nośnika ładunku oraz wysoką stabilność termiczną i oksydacyjną stanowi najważniejszy element składowy organicznych półprzewodników typu n, jako potencjalnych kandydatów do konstrukcji diod OLED. Właściwości fizykochemiczne NI można w bardzo prosty i szybki sposób modyfikować poprzez funkcjonalizację części N-imidowej oraz pozycji

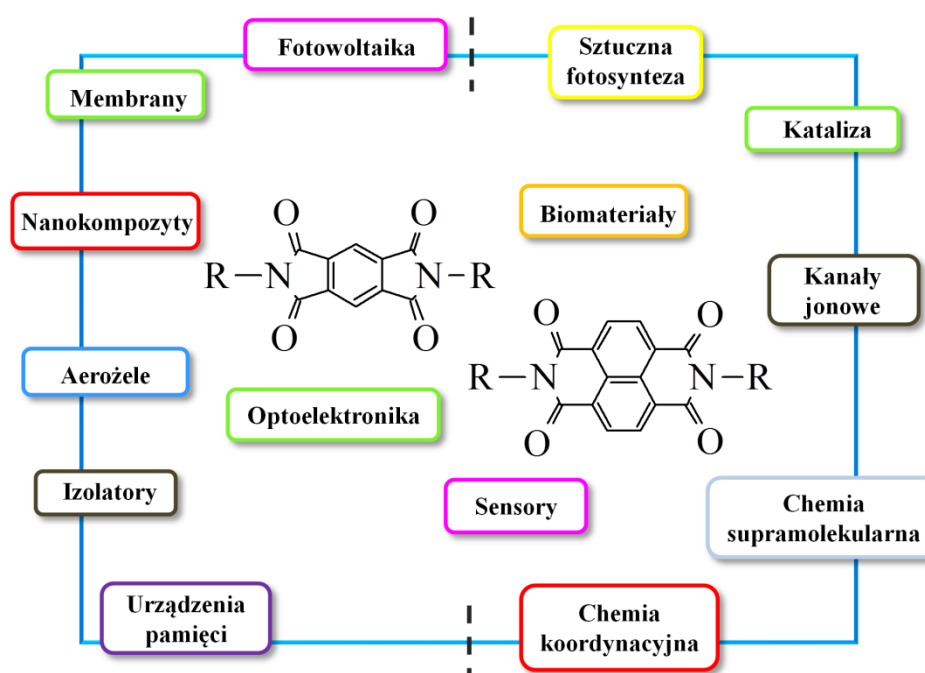
3- i 4- pierścienia naftalenowego. Zgodnie z doniesieniami literaturowymi do tej pory badano głównie naftalimidy podstawione w pozycji 4-, natomiast opublikowano niewiele artykułów na temat pochodnych NI podstawionych w pozycji 3 [6]. Dotychczas opisane związki w diodach OLED wykazywały m. in. elektroluminescencję niebieską [6, 299], czerwoną [168], pomarańczową [300, 301] czy zieloną [6]. Związki zawierające motyw naftalimidu stanowią również przedmiot zainteresowania w zastosowaniu ich jako emiterów światła białego – WOLED (ang. *White Organic Light Emitting Diode*) w oświetleniach wnętrz oraz wyświetlaczy ciekłokrystalicznych [302, 303]

## 2. 6. DIIMIDY AROMATYCZNE



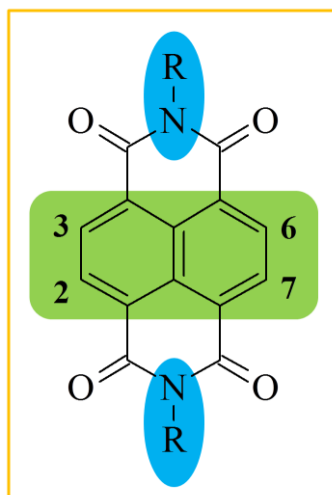
Rysunek 32. Diimidy aromatyczne (R, R', R<sup>1-4</sup> = H, alkil, aryl) [304].

Do diimidów aromatycznych należą: naftaldiimidy (NDA, NDI, cNDI), peryleny (RDI) oraz piromelitodiimidy (PMI) (Rys. 32). Zarówno NDI, jak i RDI posiadają wysokie powinowactwo elektronowe, dobrą ruchliwość nośnika ładunku i są stabilne termicznie, co czyni je obiecującymi kandydatami do wielu zastosowań w organicznej elektronice, urządzeniach fotowoltaicznych, chemii koordynacyjnej i supramolekularnej, biomateriałach, katalizie, sztucznej fotosyntezie oraz jako kanały jonowe czy chemiczne sensory (Rys. 33). Dibenzodien kwasu 1,4,5,8-naftalotetrakarboksylowego (NDA), jest głównym blokiem budulcowym do syntezy różnych pochodnych NDI [304].



Rysunek 33. Zastosowanie naftaldiimidów – NDI [304] oraz piromelitodiimidów – PMI [305].

Funkcjonalizacja NDI przez podstawienie rdzenia w pozycji 2, 6 lub 2, 3, 6, 7 pozwala na otrzymanie nowych pochodnych, o odmiennych właściwościach absorpcyjnych i fluorescencyjnych. Natomiast podstawienie N-imidu ma bardzo niewielki wpływ na zmianę właściwości optycznych i elektrochemicznych NDI (*Rys. 34*) [304].



Rysunek 34. Funkcjonalizacja NDI poprzez podstawienie rdzenia w pozycji 2, 3, 6, 7 (kolor zielony) oraz N-imidu (kolor niebieski) [304].

Z kolei piromelitodiimidy - PMI są bardzo użytecznymi monomerami do syntezy wielu polimerów z grupy poliimidów (PIs). Ze względu na ich unikalne właściwości, w tym stabilność termooksydacyjną, odporność na promieniowanie i rozpuszczalniki oraz wytrzymałość mechaniczną, znajdują zastosowanie w biomedycynie, optoelektronice, fotowoltaice, optyce, lotnictwie oraz jako ogniwa paliwowe, izolatory, baterie, urządzenia pamięci, sensory, aerożele czy matryce polimerowe w materiałach kompozytowych i hybrydowych (*Rys. 33*) [305].

### 3. BADANIA WŁASNE

Część, w której opisano badania własne podzielono na podrozdziały, w których omówiono kolejno syntezę, charakterystykę oraz właściwości i zastosowanie otrzymanych związków. Syntezę nowych pochodnych prowadzono z użyciem łatwo dostępnych substratów i rozpuszczalników. Otrzymane związki oczyszczano za pomocą metod takich jak krystalizacja (**NITs**, **NDITs**, **PMITs**), ekstrakcja (**3 – ANI**) lub przemywanie rozpuszczalnikiem i wymrozenie (**3-NNI**, **ImNI**). Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż oczyszczanie okazało się możliwe bez wykorzystywania kolumny chromatograficznej. Metody chromatograficzne są bowiem czasochłonne i kosztowne. Budowę chemiczną otrzymanych związków potwierdzano za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego protonu  $^1\text{H}$  i węgla  $^{13}\text{C}$  w rozpuszczalnikach deuterowanych takich jak dimetylosulfotlenek ( $\text{DMSO-d}_6$ ) oraz chloroform ( $\text{CDCl}_3\text{-d}$ ) oraz spektroskopii w zakresie podczerwieni (FT-IR) z wykorzystaniem metody pastylkowania z KBr. Czystość związków określano za pomocą analizy elementarnej.

Zakres wykonanych badań obejmował, zarówno badania fizykochemiczne, jak i biologiczne, które związane były z określeniem:

- **właściwości optycznych** absorpcji (UV-Vis) i emisji (PL) zarówno w roztworze (w rozpuszczalnikach o różnej polarności o stężeniu  $c = 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$ ) jak i ciele stałym (w postaci warstw i blend z PVK:PBD na podłożach szklanych).
- **właściwości kompleksujących** z następującymi kationami metali:  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  w roztworze o stężeniu  $c = 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$  stosując rozpuszczalniki, takie jak metanol (MeOH) oraz roztwór PBS.
- **właściwości termicznych** obejmujące:
  - (1) pomiar temperatury topnienia,
  - (2) analizę termogravimetryczną (TGA) poprzez wyznaczenie (i) temperatury początku rozkładu termicznego jako temperatury 5 % ubytku masy próbki ( $T_{5\%}$ ) podczas dynamicznego ogrzewania w atmosferze azotu, (ii) temperatury maksimum szybkości rozkładu ( $T_{\text{maks}}$ ) oraz (iii) pozostałości próbki po ogrzaniu do temperatury  $600^\circ\text{C}$ ,



(3) różnicową kalorymetrię skaningową (DSC) poprzez wyznaczenie temperatury przejść fazowych (topnienia ( $T_f$ ) i krystalizacji ( $T_k$ )) oraz temperatury zeszklenia ( $T_g$ ) (*Badania przeprowadzone we współpracy z Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze*).

- **właściwości elektrochemicznych:** poprzez wyznaczenie potencjałów jonizacji, powinowactwa elektronowego oraz przerw energetycznych za pomocą woltamperometrii cyklicznej (CV) (*Badania przeprowadzone we współpracy z Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze*).
- **właściwości elektroluminescencyjnych:** poprzez skonstruowanie diod ITO/PEDOT:PSS/**BADANY ZWIĄZEK**/Al oraz ITO/PEDOT:PSS/PVK:PBD:**BADANY ZWIĄZEK**(1:1:2 lub 15% wag.)/Al, w których otrzymane związki pełniły rolę warstwy aktywnej lub jej komponentu, a także zarejestrowanie i analizę widm elektroluminescencji (EL) (*Badania przeprowadzone we współpracy z Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze oraz z Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Toruniu*).
- **aktywności biologicznej:** poprzez określenie cytotoksyczności względem komórek nowotworowych jelita grubego – HCT 116p53+/+, HCT 116p53+/+ oraz piersi MCF-7, a także weryfikacja otrzymanych związków pod kątem zastosowania w obrazowaniu komórkowym (*Badania przeprowadzone we współpracy z dr Anną Mrozek-Wilczkiewicz oraz dr Katarzyną Malarz z Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego*).

Analizę otrzymanych wyników uzupełniono badaniami teoretycznymi teorii funkcyjałów gęstości – DFT, *przeprowadzonych we współpracy z prof. dr hab. Janem Małeckim z Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego*.

### **3. 1. KONIUGATY IMIDÓW AROMATYCZNYCH Z TIOSEMIKARBAZONAMI**

W ramach pracy doktorskiej otrzymano, scharakteryzowano oraz zbadano 3 pięcio- i 17 sześcioczłonowych koniugatów imidów aromatycznych. Związki te otrzymano w wyniku kondensacji bezwodnika 3-nitro-1,8-naftalowego oraz

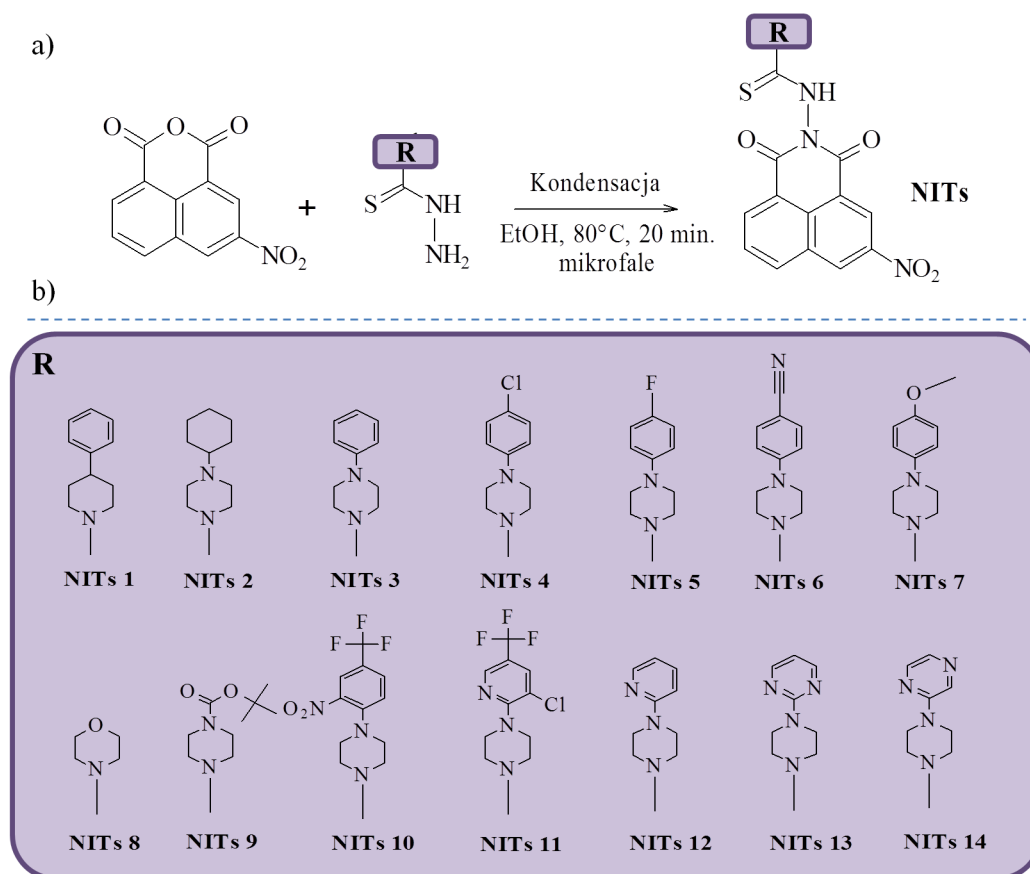
dibezwodnika naftalo-1,4,5,8-tetrakarboksylowego i piromelitowego z tiosemikarbazydami. Modyfikacja strukturalna bezwodników kwasowych dotyczyła podstawienia części imidowej. Otrzymane związki podzielono na trzy grupy i oznaczono następującymi symbolami: naftaltiosemiimidy (**NITs**), naftaltiosemiimidy (**NDITs**) oraz piromelitotiosemiimidy (**PMITs**). Wszystkie wykorzystane do syntezy tiosemikarbazydy (Ts 1 - 15) były otrzymane i opisane w ramach prac dyplomowych dr M. Rejmund i dr inż. M. Serdy, w związku z tym, w niniejszej dysertacji nie omówiono ich szczegółowej charakterystyki. Ze względu na liczne doniesienia literaturowe dotyczące profilu aktywności biologicznej tiosemikarbazonów, jak również wykazane w toku badań znikome właściwości optyczne, prezentowane w tym podrozdziale badania skupiają się głównie na określeniu cytotoksyczności oraz zdolności do kompleksowania omawianych grup związków.

### 3. 1. 1. Synteza oraz charakterystyka NITs

Pochodne naftaltiosemiimidów (**NITs**) otrzymano poprzez kondensację handlowo dostępnego bezwodnika 3–nitro-1,8-naftalowego z 14 tiosemikarbazydami (Ts) których struktury zaprezentowano na *Rys. 35* a oznaczenia i nazwy podano poniżej:

(4-fenilo-1-piperydino)-1-tiokarbohydrazidem (Ts 1),  
(4-cykloheksylo-1-piperazyno)tiokarbohydrazidem (Ts 2),  
(4-fenilo-1-piperazyno)tiokarbohydrazidem (Ts 3),  
4-(4-chlorofenilo)piperazyno-1-tiokarbohydrazidem (Ts 4),  
4-(4-fluorofenilo)piperazyno-1-tiokarbohydrazidem (Ts 5),  
4-(4-cyjanofenilo)piperazyno-1-tiokarbohydrazidem (Ts 6),  
4-(4-metoksyfenilo)piperazyno-1-tiokarbohydrazidem (Ts 7),  
(4-morfolino)tiokarbohydrazidem (Ts 8),  
tert-butylo-4-(hydrazynylokarbotionylo)piperazyno-1-tiokarbohydrazidem (Ts 9),  
4-[2-nitro-4-(trifluorometylo)fenilo]piperazyno-1-tiokarbohydrazidem (Ts 10),  
4-[3-chloro-5-(trifluorometylo)-2-pirydylo]piperazyno-1-tiokarbohydrazidem (Ts 11),  
[4-(2-pirydylo)-1-piperazyno]tiokarbohydrazidem (Ts 12),  
[4-(2-pirymidynylo)-1-piperazyno]tiokarbohydrazidem (Ts 13),  
[4-(2-pirazynylo)-1-piperazyno]tiokarbohydrazidem (Ts 14).

Otrzymane związki oznaczono kolejno następującymi symbolami **NITs 1 – 14** zgodnie z numeracją odpowiednich Ts. Schemat syntezy **NITs** oraz struktury chemiczne związków przedstawiono na *Rysunku 35*. Reakcje kondensacji przeprowadzano w reaktorze mikrofalowym firmy CEM przez okres 20 minut w temperaturze 80 °C i mocy 45 W, w środowisku etanolu (EtOH) rozpuszczając w nim bezwodnik 3-nitro-1,8-naftalowy oraz odpowiedni tiosemikarbazyd w stosunku równomolowym. Po tym czasie mieszaninę wymrożono, po czym odsączono wytrącony produkt. Otrzymany osad oczyszczano przez krystalizację z octanu etylu. Powyższa jednoetapowa reakcja pozwoliła w bardzo prosty i szybki sposób otrzymać nowe pochodne naftaltiosemiimidów bez użycia katalizatorów i drogich rozpuszczalników.



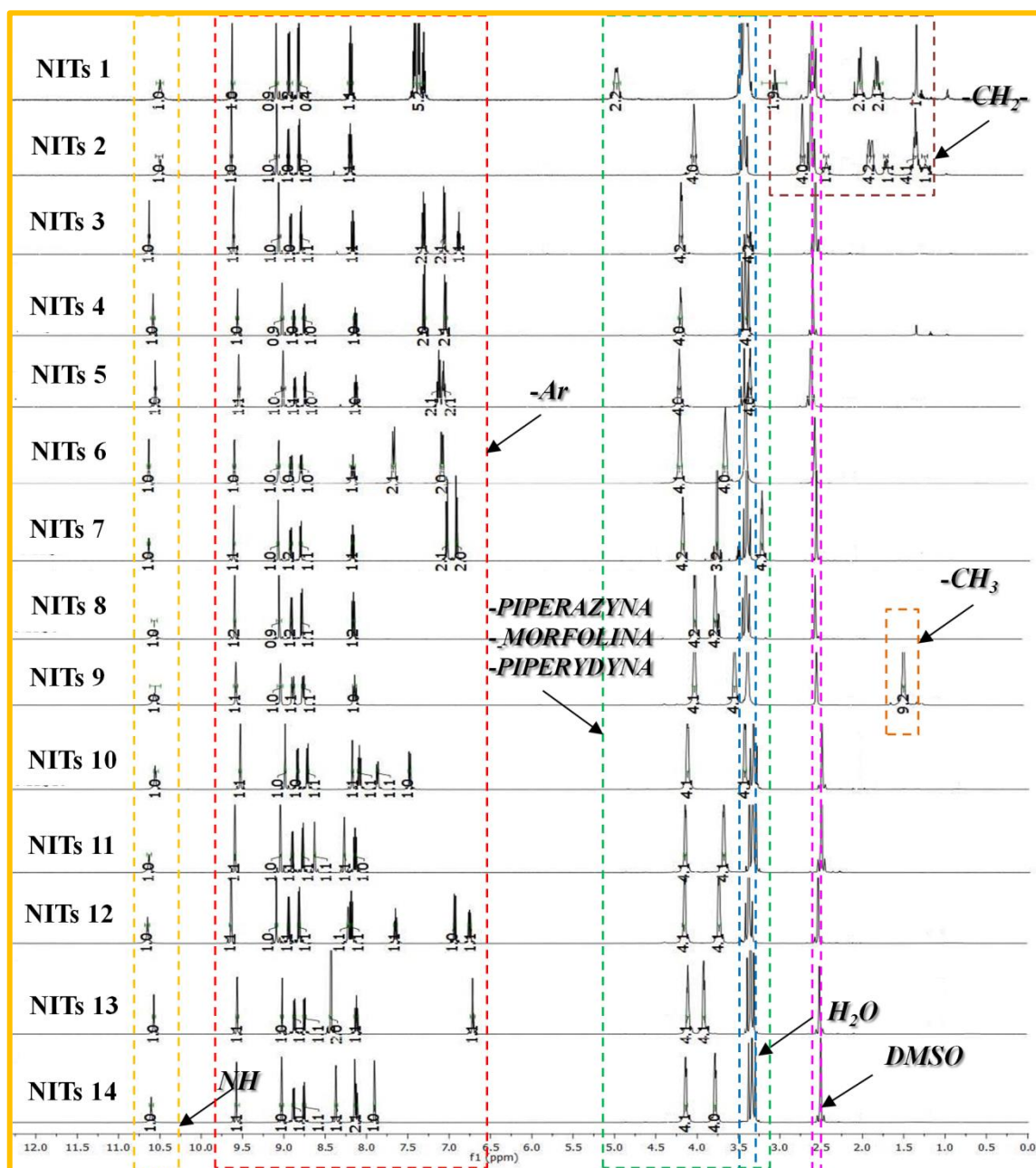
Rysunek 35. a) Schemat reakcji syntezy oraz b) struktury chemiczne **NITs 1 – 14**.

Związki otrzymano w postaci ciał stałych w następujących barwach: żółtej **NITs: 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14**, pomarańczowej **NITs - 3** oraz brązowej **NITs 7**. Wydajność reakcji wynosiła 43 % - 81 %. Strukturę chemiczną otrzymanych naftaltiosemiimidów potwierdzano za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu

jądrowego protonu  $^1\text{H}$  i węgla  $^{13}\text{C}$  NMR, COSY, HMQC, a także spektroskopii w zakresie podczerwieni FT - IR. Rozpuszczalnikiem stosowanym do analizy widm NMR był deuterowany dimetylosulfotlenek (DMSO). Widma w zakresie podczerwieni FT-IR rejestrowano w formie pastylki KBr zawierającej badany związek. *Rysunek 36* przedstawia zestawione widma  $^1\text{H}$  NMR dla **NITs 1 - 14**.

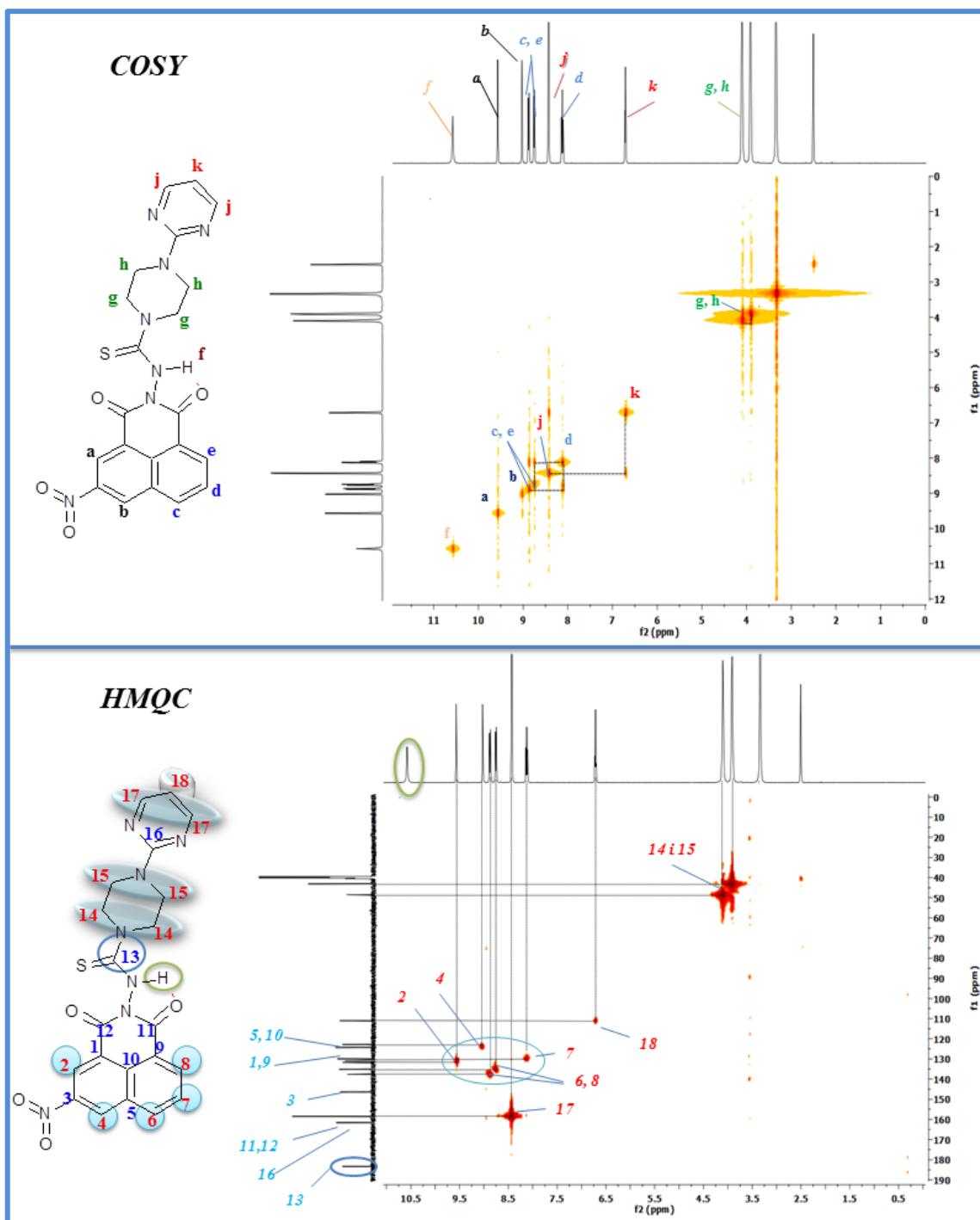
Na widmie  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowano następujące sygnały w zakresie:

- a) 10,5 – 11,0 ppm dla protonu grupy –NH (wszystkie **NITs**),
- b) 6,5 – 10,0 ppm dla protonów aromatycznego rdzenia naftalimidowego (wszystkie **NITs**),
- c) 3,0 – 5,0 ppm dla części protonów sześciocłonowych nasyconych pierścieni, heterocyklicznych: piperazyny, piperidyny oraz morfoliny (wszystkie **NITs**),
- d) 1,0 – 3,0 ppm dla protonów grupy –CH ( $\text{R}_1$  i  $\text{R}_2$ ) (**NITs: 1, 2**),
- e) 3,5 – 4,0 ppm dla protonów grupy –OCH<sub>3</sub> (**NITs: 7**),
- f) 1,0 – 1,5 ppm dla protonów grupy –CH<sub>3</sub> (**NITs: 9**),



Rysunek 36. Nałożone widma  $^1\text{H}$  NMR związków **NITs 1 - 14** (500 MHz, DMSO).

Widma  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowane dla wszystkich otrzymanych **NITs 1 - 14** nie zawierały sygnału charakterystycznego dla protonów pochodzących od grupy aminowej ( $-\text{NH}_2$ ) tiosemikarbazydów, występującego w przedziale 4,72 – 5,27 ppm [1-4] (Rys. 36), co wyklucza obecność Ts, który jest jednym z substratów.

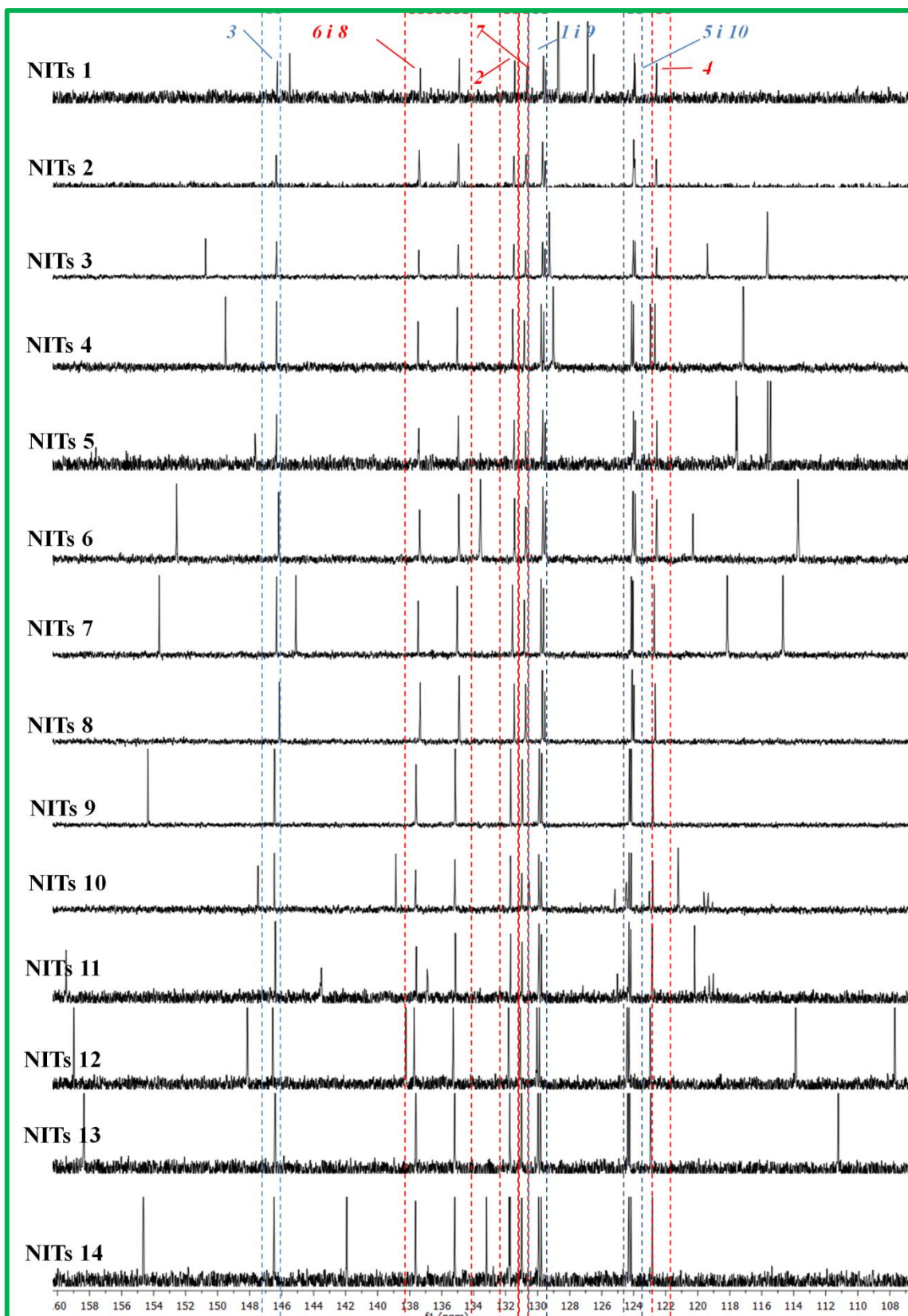


Rysunek 37. Widma COSY i HMQC związku **NITs 13** (400 MHz, DMSO).

W celu dokładniejszego scharakteryzowania struktury badanych związków przeprowadzono analizę widm 2D. Przykładowe widma COSY i HMQC zarejestrowano dla **NITs 13** (Rys. 37). Proton grupy N-H (f), widoczny na widmie COSY, nie koreluje z innymi protonami – jest izolowany. Ponadto nie zaobserwowano również na widmie HMQC korelacji z atomem węgla. Dla pięciu protonów

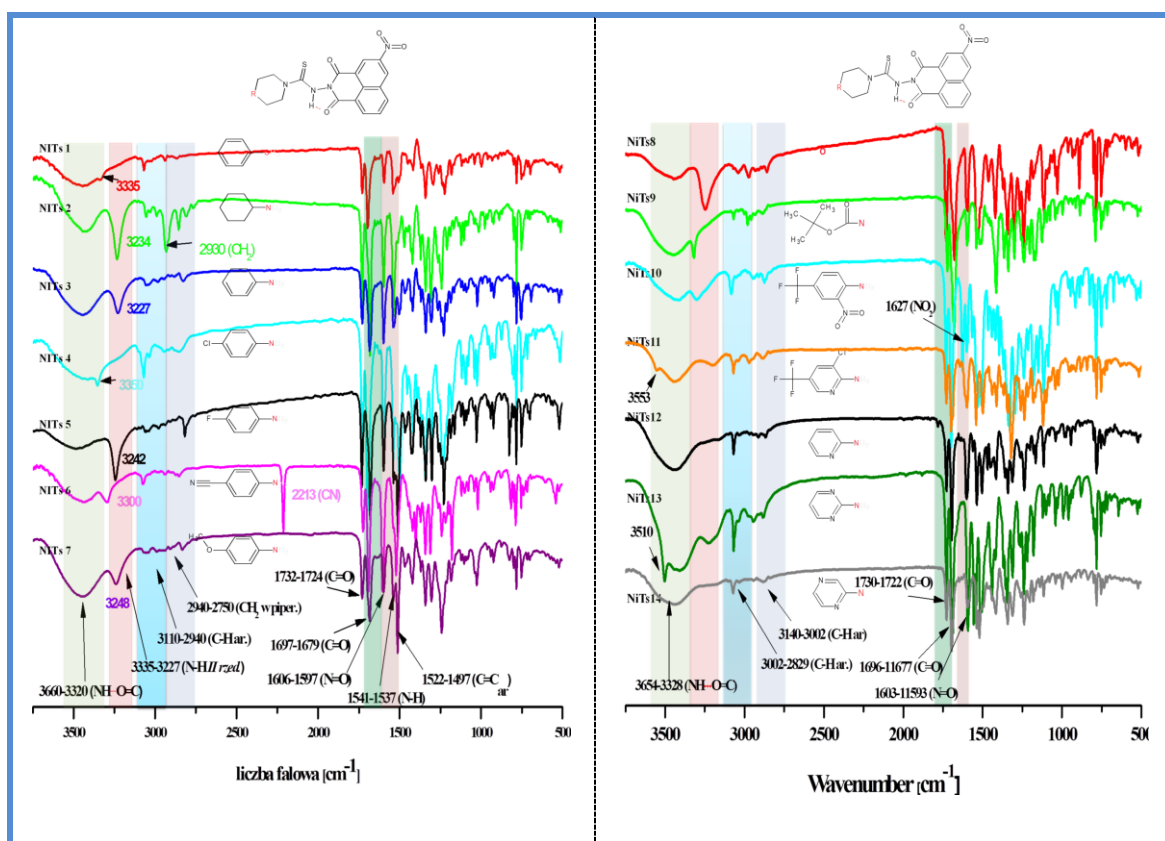
w pierścieniu aromatycznym naftalimidu przypisano następujące sygnały (a) 9,58-9,56 ppm, (b) 9,04-9,02, (c i e) 8,88-8,87 i 8,77-8,74 ppm, (d) 8,12-8,12 ppm. W analogiczny sposób przypisano sygnały do dziesięciu atomów węgla: (3) 146,45-146,49 ppm, (6 i 8) 137,59-137,63 i 135,18-135,14 ppm, (2) 131,70-131,72 ppm, (7) 131,00-130,95 ppm, (1 i 9) 129,95-129,92 i 129,79-129,77 ppm, (5 i 10) 124,30-124,26 i 124,23-124,15 ppm, (4) 122,90–122,81 ppm. *Rysunek 38* przedstawia zestawione widma  $^{13}\text{C}$  NMR dla **NITs 1 - 14** wykonane w DMSO.





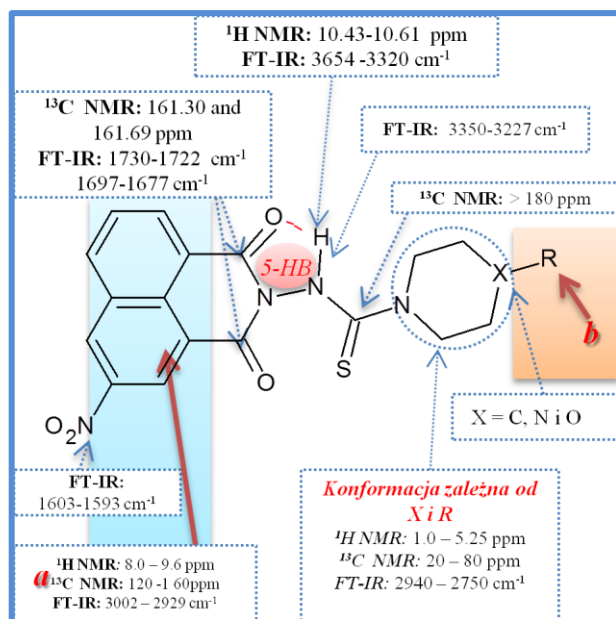
Rysunek 38. Nałożone widma  $^{13}\text{C}$  NMR dla NITs 1 - 14 w zakresie aromatycznym (DMSO, 500 MHz) - oznaczenia liczbowe dotyczą atomów węgla przypisanych do części naftalowej jak przedstawiono na Rysunku 37.





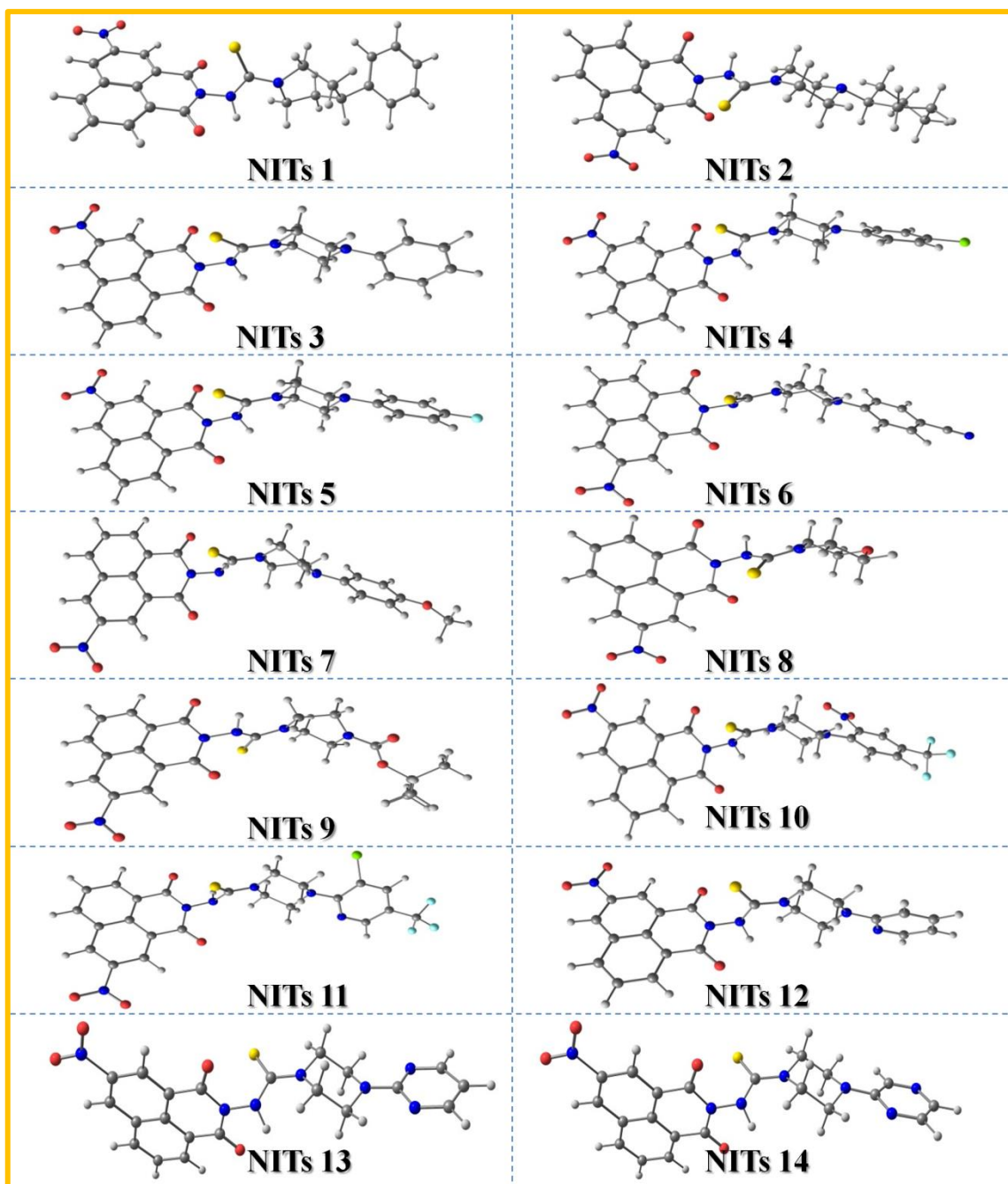
Rysunek 39. Nałożone widma FT-IR dla NITs 1 - 14.

Związek NITs – 6 zawiera charakterystyczny sygnał dla grupy nitrylowej 89,61 ppm a w widmie FT – IR pik przy 2213  $\text{cm}^{-1}$ . Wysokie wartości przesunięcia  $^1\text{H}$  NMR wskazują na występowanie wiązania wodorowego pomiędzy grupami  $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$  w części imidowej (Rys. 36). Obecność wiązania potwierdzono, również w widmie FT – IR, gdzie pojawiło się pasmo w zakresie 3320 – 3654  $\text{cm}^{-1}$  (Rys. 39 i 40).



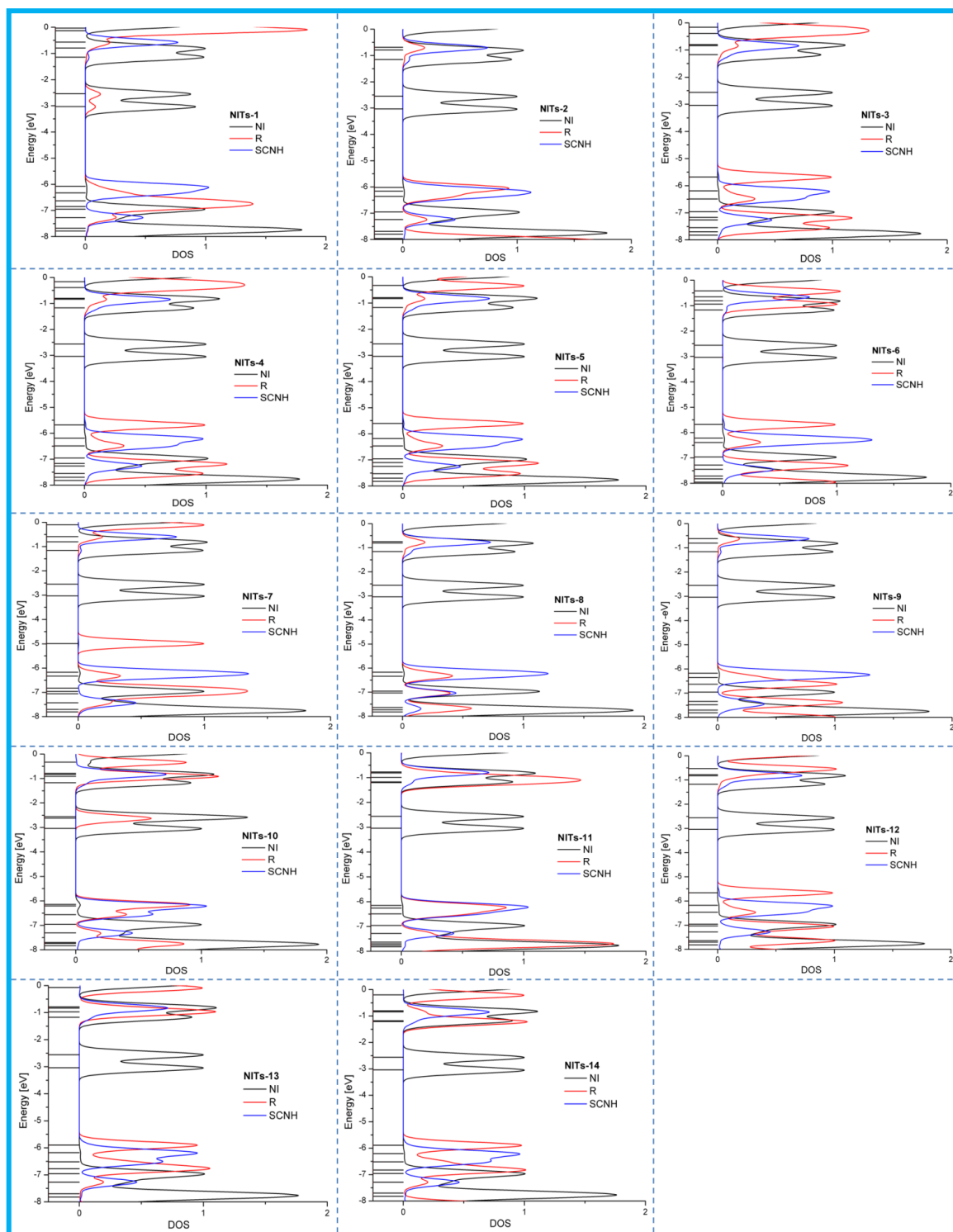
Rysunek 40. Sygnały zarejestrowane na widmie (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, FT-IR) charakterystyczne dla wybranych fragmentów cząsteczek **NITs 1 – 14**.

W celu określenia struktur wykonano obliczenia teoretyczne za pomocą teorii funkcjonałów gęstości (DFT) w programie Gaussian 09 na poziomie B3LYP/6-31g ++. Geometria molekularna singletowego stanu podstawowego związków została zoptymalizowana w fazie gazowej, a jej struktury i przejścia elektronowe obliczone za pomocą Spolaryzowanego Modelu Ciągłego (PCM) w metanolu jako rozpuszczalniku. Fragmenty piperidyny (**NITs - 1**), morfoliny (**NITs - 8**) i piperazyny (dla wszystkich pozostałych **NITs**) mają konformację krzesła (Rys. 41). Parametry geometryczne grupy aminowej N-H oraz imidowej wskazują na możliwość utworzenia wiązania wodorowego przy odległości H...O 2,3 - 2,4 Å i kącie N-H...O w zakresie 96° - 101°. Drugie wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe jest możliwe między C=S i piperazyną, morfoliną lub piperydyną C-H przy odległości 2,5 Å i kącie C-H...S bliskim 113°.



Rysunek 41. Optymalizacja geometrii NITs 1 - 14.

Na podstawie zoptymalizowanych geometrii dokonano analizy granicznych orbitali molekularnych związków. Dla szczegółowego opisu orbitali obliczono udział 3-nitro-naftalenu, HN-CS- i podstawionych sześciocząłowych nasyconych fragmentów pierścienia w orbicie molekularnej. Uzyskane diagramy gęstości stanów (DOS) przedstawiono na *Rysunku 42*, a skład wybranych orbitali molekularnych w stanie podstawowym zestawiono w *Tabeli 17*.



Rysunek 42. Diagramy gęstości stanów.

Struktury elektronowe związków są podobne a orbital LUMO jest w każdym przypadku zlokalizowany w obrębie części 3-nitro-naftalenowej, dlatego też na tym poziomie zmiany energii są znikome. Fragment HN-CS odgrywa dominującą rolę

w orbitalach HOMO związków NITs: 1, 8, 9. Jednak wyjątek stanowi NITs 11, w którym udział HN-CS- jest znaczący.

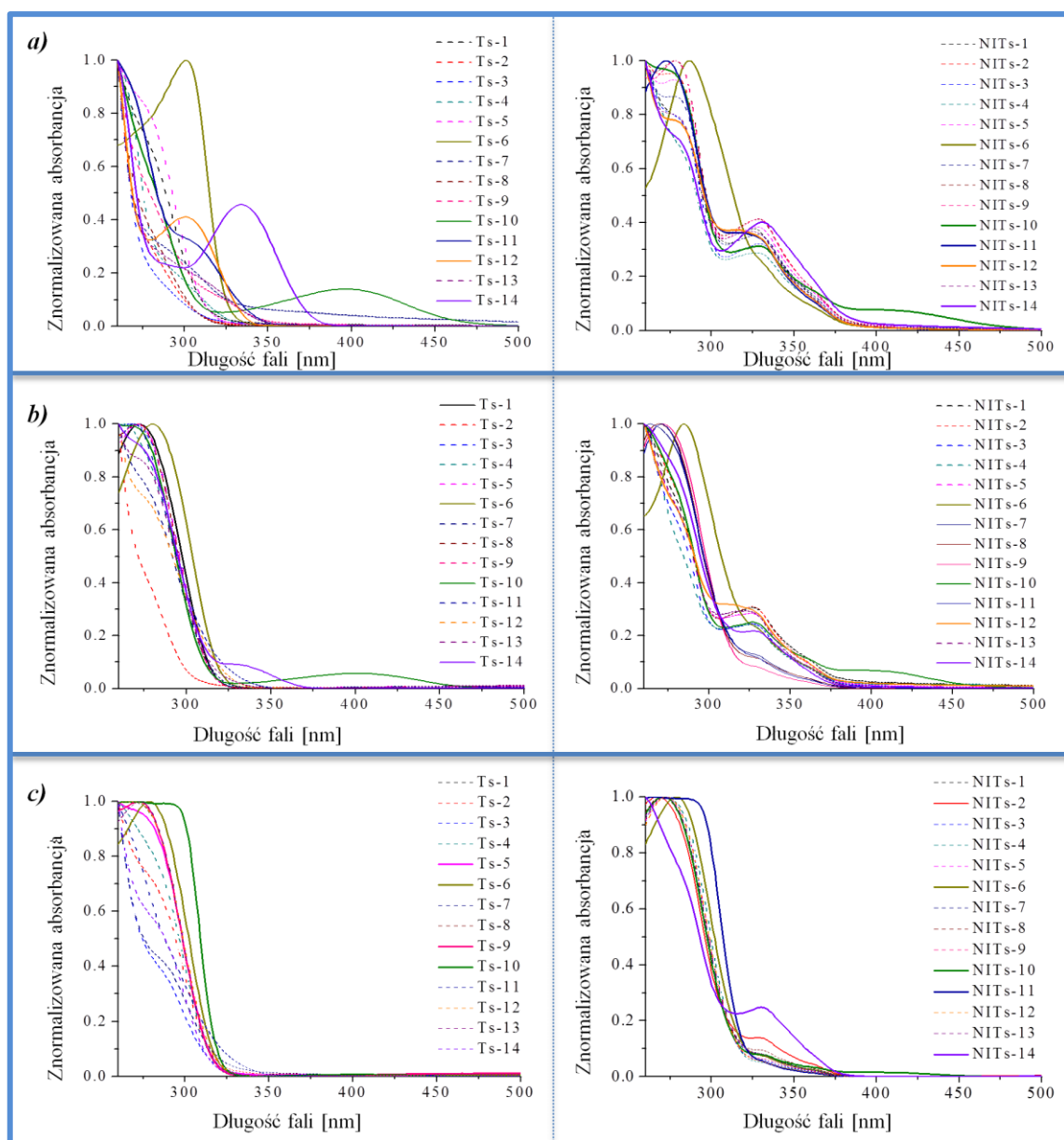
Tabela 17. Skład wybranych orbitali molekularnych w stanie podstawowym NITs 1 - 14.

NITs-1	eV	NI	R	SCNH	NITs-2	eV	NI	R	SCNH	NITs-3	eV	NI	R	SCNH
L+5	-0.13	0	100	0	L+5	0.1	100	0	0	L+5	-0.07	0	100	0
L+4	-0.57	4	20	77	L+4	-0.69	9	19	72	L+4	-0.79	75	5	20
L+3	-0.79	97	3	0	L+3	-0.79	97	1	2	L+3	-0.83	35	13	52
L+2	-1.14	96	1	3	L+2	-1.15	93	1	6	L+2	-1.17	89	2	9
L+1	-2.54	87	12	0	L+1	-2.55	100	0	0	L+1	-2.56	100	0	0
LUMO	-3.03	92	8	0	LUMO	-3.03	100	0	0	LUMO	-3.04	100	0	0
HOMO	-6.07	1	8	91	HOMO	-6.02	0	81	19	HOMO	-5.6	0	99	1
H-1	-6.33	1	29	70	H-1	-6.16	1	18	81	H-1	-6.18	1	6	93
H-2	-6.63	0	99	1	H-2	-6.36	1	38	61	H-2	-6.46	1	33	66
H-3	-6.85	0	100	0	H-3	-6.95	99	0	1	H-3	-6.84	0	100	0
H-4	-6.95	98	1	0	H-4	-7.24	33	21	46	H-4	-6.96	99	0	1
H-5	-7.27	27	25	48	H-5	-7.69	98	1	1	H-5	-7.25	32	21	47
NITs-4	eV	NI	R	SCNH	NITs-5	eV	NI	R	SCNH	NITs-6	eV	NI	R	SCNH
L+5	-0.39	0	100	0	L+5	-0.33	0	100	0	L+5	-0.65	4	20	76
L+4	-0.8	86	3	12	L+4	-0.79	76	5	19	L+4	-0.81	99	0	0
L+3	-0.84	25	15	60	L+3	-0.83	34	13	53	L+3	-0.94	0	98	2
L+2	-1.17	88	2	10	L+2	-1.17	89	2	9	L+2	-1.17	96	1	3
L+1	-2.56	100	0	0	L+1	-2.56	100	0	0	L+1	-2.56	100	0	0
LUMO	-3.04	100	0	0	LUMO	-3.04	100	0	0	LUMO	-3.04	100	0	0
HOMO	-5.68	0	99	1	HOMO	-5.61	0	99	1	HOMO	-5.68	0	99	1
H-1	-6.19	1	7	92	H-1	-6.18	1	7	92	H-1	-6.22	1	5	94
H-2	-6.49	1	32	67	H-2	-6.47	1	32	67	H-2	-6.39	1	31	68
H-3	-6.96	99	0	1	H-3	-6.96	99	0	1	H-3	-6.96	100	0	0
H-4	-7.17	0	99	1	H-4	-7.1	0	99	0	H-4	-7.28	0	100	0
H-5	-7.26	32	22	46	H-5	-7.25	32	21	47	H-5	-7.45	33	24	44
NITs-7	eV	NI	R	SCNH	NITs-8	eV	NI	R	SCNH	NITs-9	eV	NI	R	SCNH
L+5	-0.1	0	100	0	L+5	0.09	100	0	0	L+5	0.1	100	0	0
L+4	-0.59	3	19	78	L+4	-0.75	20	16	64	L+4	-0.62	3	19	78
L+3	-0.8	100	0	0	L+3	-0.8	88	3	9	L+3	-0.8	100	0	0
L+2	-1.16	97	1	2	L+2	-1.16	91	2	7	L+2	-1.16	97	1	3
L+1	-2.55	100	0	0	L+1	-2.56	100	0	0	L+1	-2.55	100	0	0
LUMO	-3.03	100	0	0	LUMO	-3.04	100	0	0	LUMO	-3.04	100	0	0
HOMO	-4.99	0	100	0	HOMO	-6.17	1	11	89	HOMO	-6.18	1	5	94
H-1	-6.17	1	4	94	H-1	-6.34	1	37	62	H-1	-6.35	1	30	69
H-2	-6.33	1	31	68	H-2	-6.96	99	0	1	H-2	-6.63	0	99	1
H-3	-6.83	0	100	0	H-3	-7.03	17	39	43	H-3	-6.96	100	0	0
H-4	-6.96	100	0	0	H-4	-7.64	54	37	8	H-4	-7.34	7	78	15
H-5	-7.06	0	99	1	H-5	-7.73	71	21	8	H-5	-7.48	25	45	30
NITs-10	eV	NI	R	SCNH	NITs-11	eV	NI	R	SCNH	NITs-12	eV	NI	R	SCNH
L+5	-0.83	40	12	48	L+5	-0.81	77	5	18	L+5	-0.53	0	100	0
L+4	-0.91	0	99	0	L+4	-0.99	1	99	0	L+4	-0.78	54	9	37
L+3	-1.17	90	2	8	L+3	-1.17	87	5	8	L+3	-0.82	55	9	36
L+2	-2.56	100	0	0	L+2	-1.2	2	98	1	L+2	-1.17	90	2	8
L+1	-2.62	40	60	0	L+1	-2.56	100	0	0	L+1	-2.56	100	0	0
LUMO	-3.04	100	0	0	LUMO	-3.04	100	0	0	LUMO	-3.04	100	0	0
HOMO	-6.14	3	84	13	HOMO	-6.15	1	41	59	HOMO	-5.66	0	99	1
H-1	-6.21	1	7	92	H-1	-6.26	1	49	51	H-1	-6.18	1	7	92
H-2	-6.56	2	40	59	H-2	-6.49	1	45	54	H-2	-6.47	1	32	67
H-3	-6.96	99	0	1	H-3	-6.96	99	0	1	H-3	-6.96	99	0	1
H-4	-7.31	35	20	45	H-4	-7.28	34	23	43	H-4	-7.03	1	96	3
H-5	-7.7	97	1	2	H-5	-7.63	0	99	0	H-5	-7.28	32	24	44
NITs-13	eV	NI	R	SCNH	NITs-14	eV	NI	R	SCNH					
L+5	-0.79	75	5	20	L+5	-0.8	86	3	12					
L+4	-0.83	35	13	52	L+4	-0.84	25	15	60					
L+3	-0.97	0	100	0	L+3	-1.18	88	3	9					
L+2	-1.17	89	2	9	L+2	-1.21	0	100	0					
L+1	-2.56	100	0	0	L+1	-2.56	100	0	0					
LUMO	-3.04	100	0	0	LUMO	-3.04	100	0	0					
HOMO	-5.9	0	95	5	HOMO	-5.89	0	97	3					
H-1	-6.18	1	6	93	H-1	-6.21	1	7	93					
H-2	-6.52	1	35	64	H-2	-6.52	1	32	66					
H-3	-6.77	0	100	0	H-3	-6.83	0	99	0					
H-4	-6.96	99	0	1	H-4	-6.96	99	0	1					
H-5	-7.27	34	19	46	H-5	-7.29	34	20	46					

W innych przypadkach orbital HOMO jest zlokalizowany na podstawniku nasyconego sześcioczołowego pierścienia heterocyklicznego. Zauważono, iż ugrupowanie HN-CS-odgrywa dominującą rolę w poziomach H 1 - 5, co jest ważne dla interpretacji pasma najniższej energii zarejestrowanego na widmach UV-Vis.

### 3. 1. 2. Właściwości absorpcyjne NITs

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że wszystkie badane związki z grupy **NITs** nie wykazywały właściwości emisyjnych, dlatego poniżej omówiono tylko ich właściwości absorpcyjne. Absorpcję substratów Ts 1 – 14 oraz otrzymanych związków **NITs 1 – 14** badano w rozpuszczalnikach, takich jak chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ), acetonitryl (ACN) i metanol (MeOH). Na *Rysunku 43* przedstawiono widma UV-Vis badanych substratów oraz związków. Na wszystkich widmach dla **NITs** zarejestrowano dwa zakresy pasm. Pierwszy z nich występujący w przedziale 260 - 300 nm został przypisany do części struktury pochodzącej od tiosemikarbazonu (substratu), podczas gdy absorpcja widoczna przy 340 nm jest spowodowana przejściami  $n-\pi^*$  zachodzącymi w jednostce imidowej [6, 137]. Zaobserwowano, że niektóre podstawniki obecne w sześcioczołowym nasyconym pierścieniu heterocyklicznym mają również wpływ na właściwości absorpcyjne związków. Szczególnie jest to widoczne w przypadku związków zawierających podstawnik trifluorometylofenylowy (**NITs: 10, 11**), cyjanofenylowy (**NITs 6**), a także pochodne pirydyny (**NITs: 12, 14**). Ponadto zauważalny jest także wpływ rozpuszczalnika. Najlepszą absorpcję zarówno substratów Ts 1 – 14, jak i produktów **NITs 1 – 14** uzyskano w metanolu. Powyższy efekt może być spowodowany lepszą solwatacją oraz tworzeniem się wiązań wodorowych [306, 307].

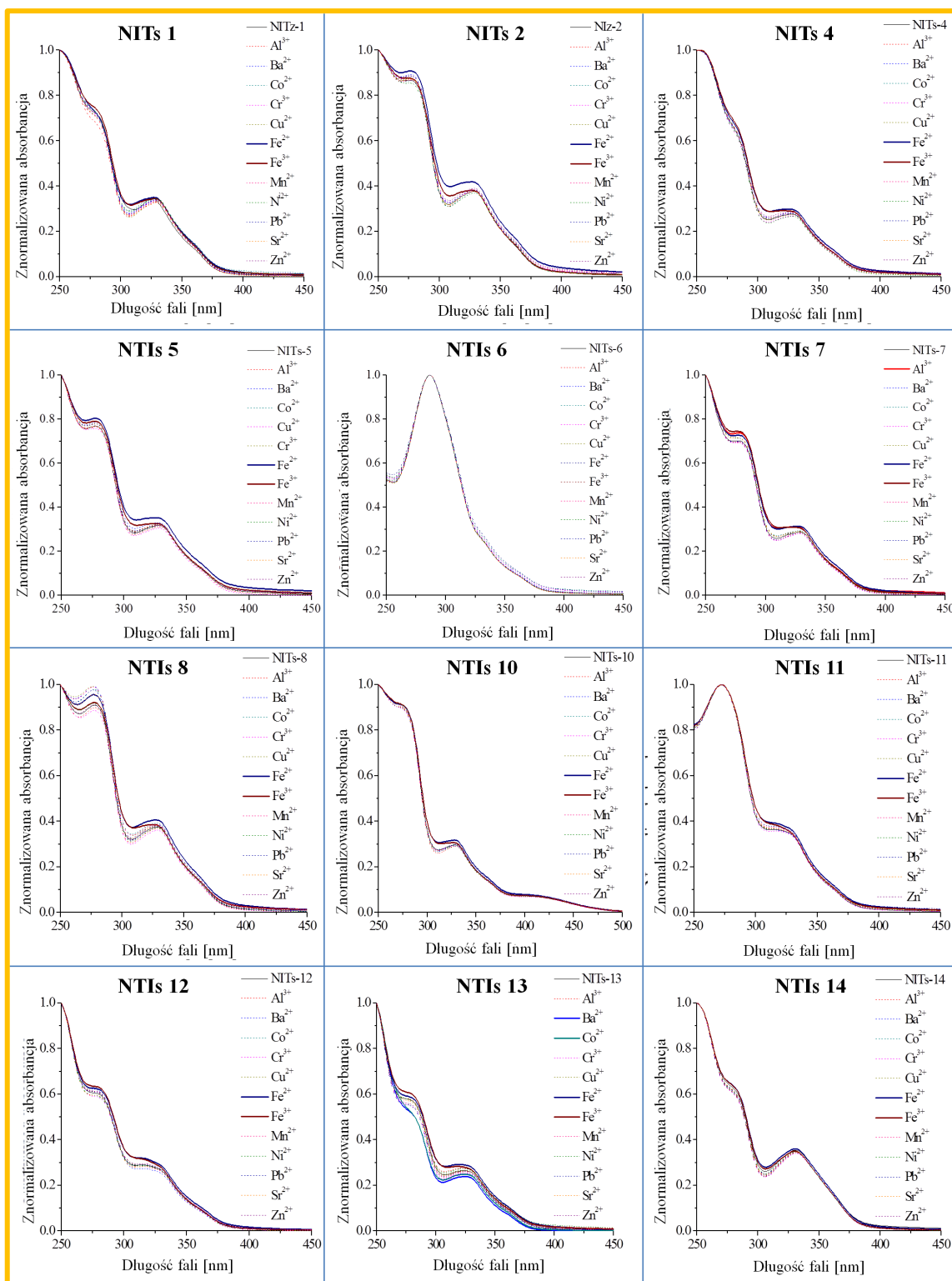


Rysunek 43. Widma absorpcji UV-Vis substratów Ts 1 - 14 oraz **NITs 1 - 14**, w a) metanolu (MeOH), b) acetonitrylu (ACN), c) chloroformie (CHCl<sub>3</sub>).

### 3. 1. 3. Właściwości kompleksujące NITs

Zgodnie z licznymi doniesieniami literaturowymi związki zawierające w swojej strukturze ugrupowanie TSc wykazują zdolność do chelatowania jonów metali. W związku z powyższym otrzymane pochodne **NITs 1 – 14** zbadano pod kątem możliwości ich kompleksowania z następującymi kationami metali: Al<sup>3+</sup>, Ba<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Cr<sup>3+</sup>, Cu<sup>+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>.



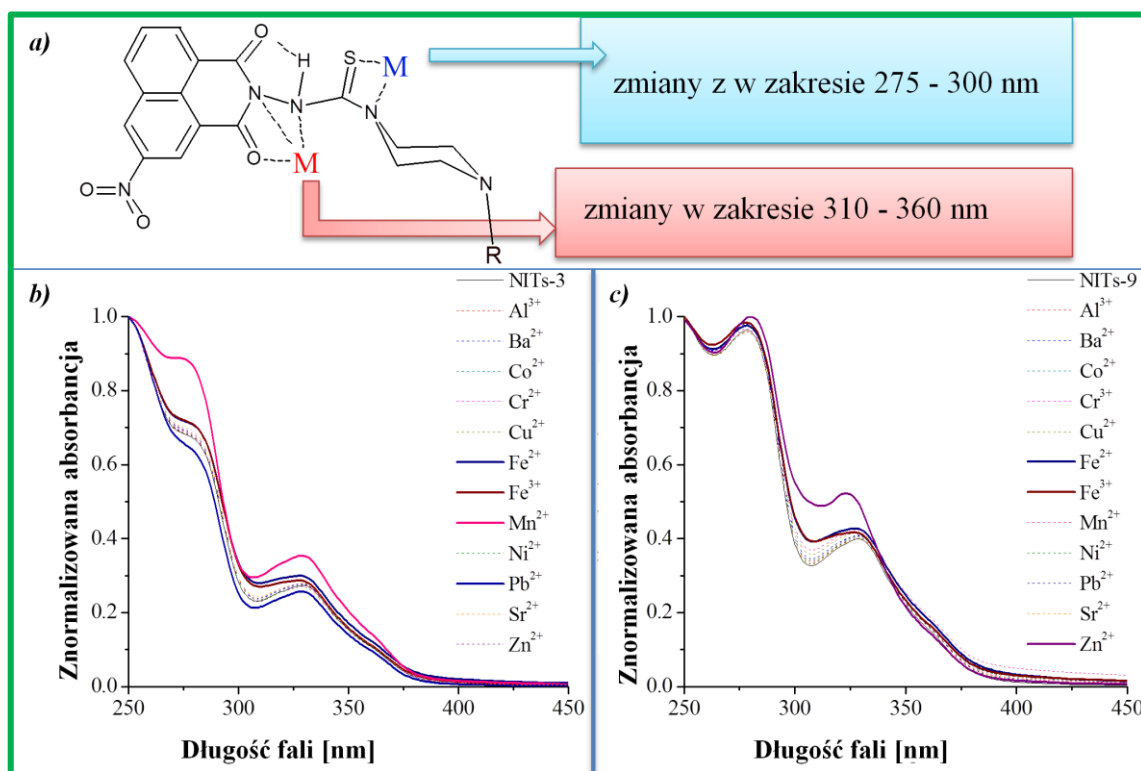


Rysunek 44. Właściwości kompleksujące poszczególnych NITs ( $10^{-5}$  mol/dm<sup>3</sup>, MeOH, ligand:metal (1:1)).

Na podstawie przeprowadzonych badań optycznych zauważono, że najlepszą absorpcję dla NITs uzyskano w metanolu, dlatego też rozpuszczalnik ten użyto przy określaniu



właściwości kompleksujących. W tym celu sporządzono roztwory o stężeniu  $10^{-5}$  mol/dm<sup>3</sup> poprzez rozpuszczenie w MeOH badanego związku oraz kationu metalu w stosunku równomolowym. Na *Rysunku 44* przedstawiono otrzymane widma absorpcji dla badanych **NITs**. Należy zauważyć, że obserwowane widma w zakresie od 275 do 300 nm mogą wskazywać na kompleksowanie przez atom S i N w TSc (głównie jego nasyconym sześcioczłonowym pierścieniu heterocyklicznym), podczas gdy zmiany widoczne w zakresie od 320 do 360 nm mogą wskazywać na kompleksowanie obejmujące grupy karbonylowe części imidowej (*Rys. 45a*).



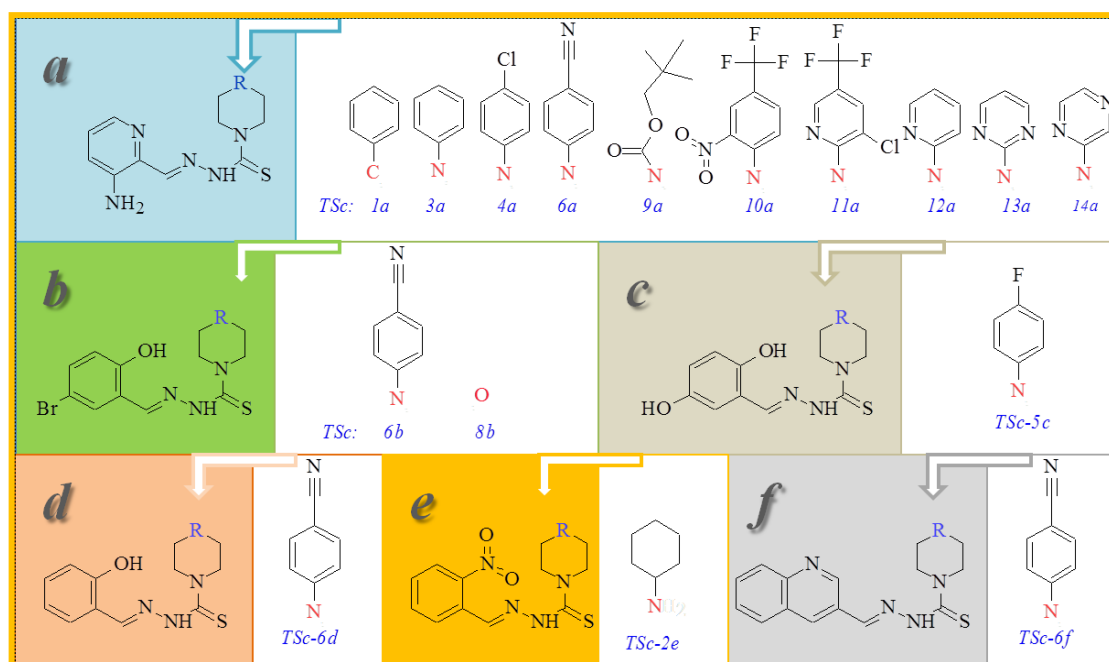
Rysunek 45. a) Możliwy sposób chelatacji jonów metali przez **NITs**. Badania kompleksowania ( $10^{-5}$  mol/dm<sup>3</sup>, MeOH, ligand:metal (1:1)) dla b) **NITs 3** c) **NITs 9**.

Na widmie prawie każdego związku można zauważyć nieznaczne zmiany absorpcji w obrębie części imidowej w obecności jonów Fe<sup>2+</sup> i Fe<sup>3+</sup> (*Rys. 44*). W przeciwieństwie do widocznych zmian zachodzących w przypadku kationów, takich jak Mn<sup>2+</sup> dla **NITs 3** lub Zn<sup>2+</sup> dla **NITs 9** (*Rys. 45 b i c*). Zaobserwowano również wpływ podstawnika na właściwości kompleksujące nasyconego sześcioczłonowego pierścienia heterocyklicznego. Zauważono, że związek posiadający pierścień morfolinowy (**NITs 8**) jest zdolny do kompleksowania większości metali, co zostało potwierdzone i opisane w publikacji [308]. Podobne zjawisko możemy zaobserwować również

w przypadku pochodnej **NITs 13** zawierającej pirymidynę. Natomiast związek **NITs 6** zawierający podstawnik cyjanofenyłowy nie wykazuje, żadnych zmian w widmie absorpcyjnym.

### 3. 1. 4. Aktywność biologiczna i właściwości kompleksujące **NITs** oraz TSc

**NITs** wykazują odmienne właściwości kompleksujące oraz biologiczne niż TSc. Dlatego też, w poniższym rozdziale omówiono różnice występujące pomiędzy tymi grupami związków. Struktury chemiczne i oznaczenia TSc (16 związków), będących analogami badanych **NITs** przedstawiono na *Rysunku 46*. Syntezę, charakterystykę strukturalną, czystość oraz aktywność biologiczną większości zaprezentowanych TSc opisano w następujących publikacjach [1 – 4], w związku z czym informacji na ten temat nie umieszczono w niniejszej pracy doktorskiej.

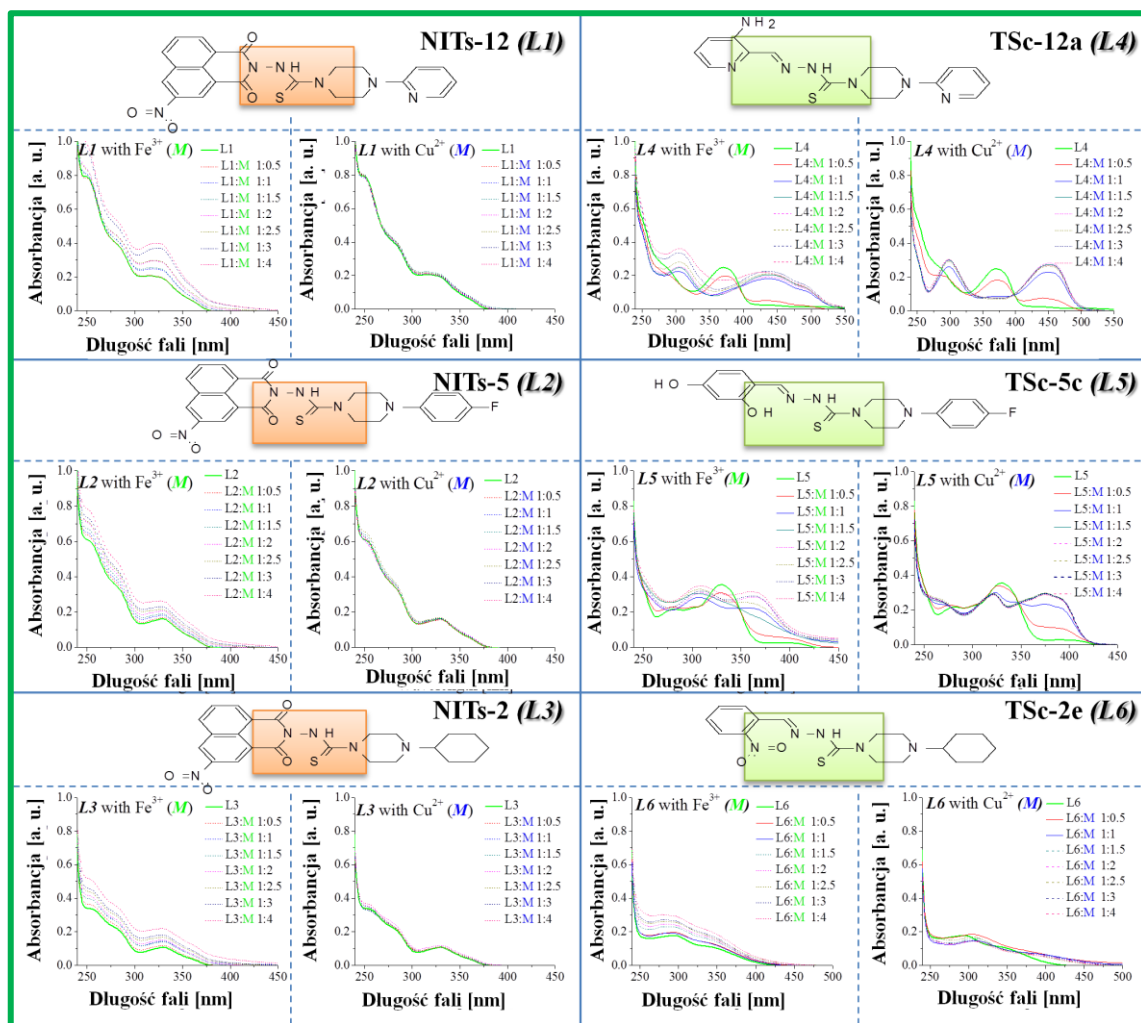


Rysunek 46. Struktury i oznaczenia analogów tiosemikarbazonów (TSc).

### Porównanie właściwości kompleksujących

Na podstawie przeprowadzonych uprzednio badań (*Rys. 44*), stwierdzono, iż **NITs** nie wykazują znaczących zdolności do kompleksowania jonów  $\text{Cu}^{2+}$  czy  $\text{Fe}^{3+}$ . Z kolei możliwość chelatacji tego typu metali wykazywana przez TSc, jest dość istotna, ponieważ może ona determinować ich cytotoksyczność [22]. W związku z tym w cyklu moich badań postanowiono porównać właściwości kompleksujące **NITs: 2, 5, 12** z ich

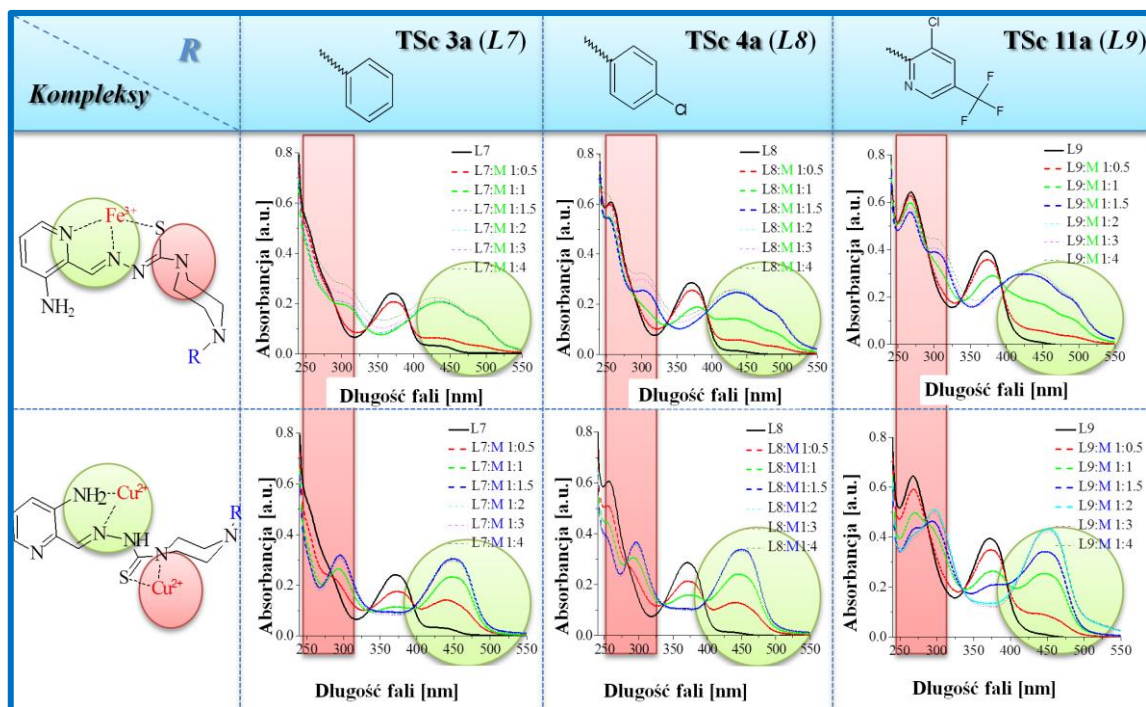
odpowiednimi analogami TSc: 12a, 5c, 2e (Rys. 47), jak również dokonać analizy właściwości dla TSc: 3a, 4a, 11a (Rys. 48). W tym celu sporządzono roztwory o stężeniu  $10^{-5}$  mol/dm<sup>3</sup> poprzez rozpuszczenie w mieszaninie MeOH/PBS (9/1, v/v) badanego związku oraz kationu metalu: Cu<sup>2+</sup> i Fe<sup>3+</sup> w stosunku różnomolowym (Rys. 47).



Rysunek 47. Widma miareczkowania absorpcyjnego związków ( $10^{-5}$  mol/dm<sup>3</sup>) z metalami Fe<sup>3+</sup> i Cu<sup>2+</sup> ( $0,5 - 4 \cdot 10^{-5}$  mol/dm<sup>3</sup>) w mieszaninie MeOH/PBS (9/1, v/v) w temperaturze pokojowej, 2 godziny po przygotowaniu próbek.

Na podstawie zarejestrowanych widm stwierdzono, iż zawada steryczna oraz obecność atomu tlenu (który jest twardą zasadą/donorem), mogą być odpowiedzialne za utratę właściwości kompleksujących wybranych NITs. Jest to szczególnie widoczne w przypadku kompleksowania tiosemikarbazonów, a minowicie TSc 2e posiadający grupę nitrową nie wykazywał właściwości takich, jak TSc 12a z grupą aminową (-NH<sub>2</sub>) czy TSc 5c z grupą hydroksylową (-OH) będących twardymi zasadami (Rys. 47). Ponadto w przypadku pochodnych triapiny, tj. TSc: 3a, 4a, 11a, zauważono odmienny

sposób kompleksowania jonów  $\text{Fe}^{3+}$  oraz  $\text{Cu}^{2+}$  (Rys. 48). Po dodaniu żelaza, na widmie zarejestrowano szerokie pasma w zakresie od 400 do 550 nm, natomiast nie zauważono widocznych zmian w zakresie od 240 do 290 nm. Z kolei dodatek miedzi skutkuje powstaniem pasma w zakresie od 400 do 500 nm oraz zmianami w zakresie od 240 do 290 nm.



Rysunek 48. Proponowane sposoby kompleksowania pochodnych triapiny, zakładając zmiany w obrębie jednej cząsteczki.

W literaturze znane są kompleksy, gdzie udowodniono koordynację żelaza poprzez atom azotu w pirydynie [309 – 311]. Natomiast w przypadku miedzi, kompleksowanie zachodzić może w obrębie dwóch miejsc w strukturze związku, na co wskazują zaobserwowane zmiany w widmie absorpcyjnym w zakresie 240 - 290 nm. Nie mniej jednak konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia otrzymanych różnic w tworzących się kompleksach z pochodnymi triapiny.

### Porównanie aktywności biologicznej

Na podstawie przeprowadzonych badań zauważono, że pochodne **NITs** nie wykazywały żadnych istotnych aktywności biologicznych w przeciwieństwie do ich analogów TSc (Tab. 18). Badania dotyczące właściwości kompleksujących, wykazały również brak zdolności **NITs** do kompleksowania jonów  $\text{Cu}^{2+}$  czy  $\text{Fe}^{3+}$ . Ponadto **NITs**

nie oddziałują z DNA poprzez interkalację. Z kolei, pochodne triapiny (a) oraz chinoliny (f) wykazują znacznie wyższą aktywność biologiczną względem badanych linii komórkowych, niż pozostałe pochodne (b, c, d, e), co związane może być z obecnością azotu w pierścieniu aromatycznym (Rys. 46). Bardziej szczegółowe badania oraz analiza wyników na pewno pozwolą na wyjaśnienie tej zależności.

Tabela 18. Cytotoksyczność wybranych NITs oraz analogów TSc.

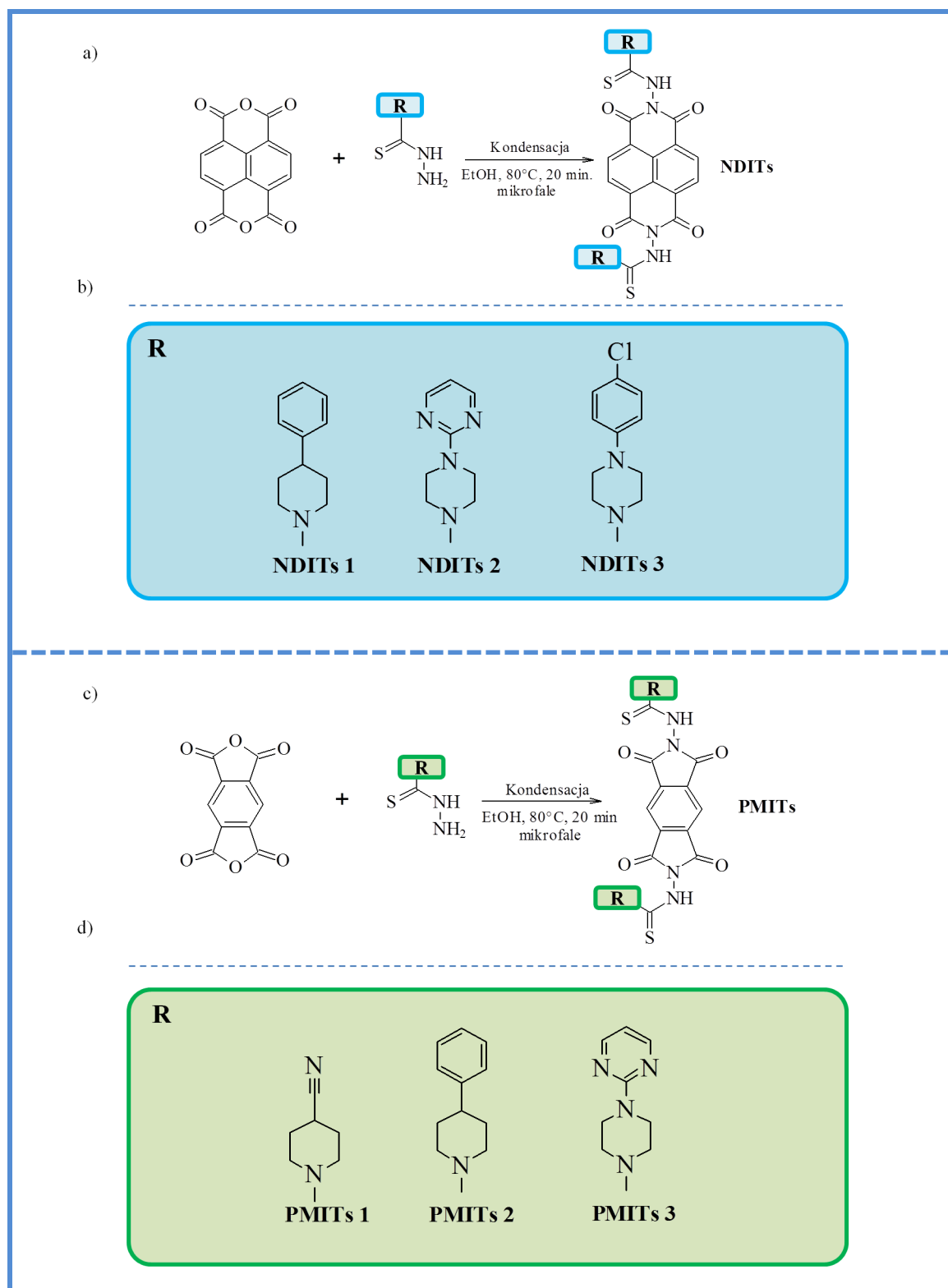
Związek	Cytotoksyczność [ $\mu\text{M}$ ]		
	HCT 116 p53+/+	HCT 116 p53-/-	MCF-7
NITs 1	>25	>25	>25
TSc 1a	$0.14 \pm 0.02$	$0.28 \pm 0.01$	$0.23 \pm 0.04$
NITs 2	>25	>25	>25
TSc 2e*	$11.78 \pm 3.28$	$20.43 \pm 2.29$	>25
NITs 3	>25	>25	>25
TSc 3a*	$1.52 \pm 0.45$	$0.13 \pm 0.01$	$0.53 \pm 0.15$
NITs 4	>25	>25	>25
TSc 4a*	$0.12 \pm 0.01$	$0.17 \pm 0.02$	$0.20 \pm 0.05$
NITs 5	>25	>25	>25
TSc 5c	$11.36 \pm 4.69$	$9.37 \pm 0.65$	>25
NITs 6	>25	>25	>25
TSc 6a*	$1.45 \pm 0.45$	$0.75 \pm 0.35$	$3.81 \pm 1.02$
TSc 6b	$5.30 \pm 1.33$	$1.41 \pm 0.43$	$3.33 \pm 0.38$
TSc 6d	$15.87 \pm 5.97$	$8.33 \pm 1.37$	$9.98 \pm 1.61$
TSc 6f	$0.56 \pm 0.14$	$0.43 \pm 0.03$	$0.23 \pm 0.11$
NITs 7	>25	>25	>25
NITs 8	>25	>25	>25
TSc 8b	$19.24 \pm 2.94$	$7.76 \pm 1.57$	$16.55 \pm 1.04$
NITs 9	>25	>25	>25
TSc 9a*	$0.76 \pm 0.24$	$1.13 \pm 0.05$	$2.54 \pm 0.40$
NITs 10	>25	>25	>25
TSc 10a*	$0.14 \pm 0.02$	$0.27 \pm 0.01$	$0.47 \pm 0.10$
NITs 11	>25	>25	>25
TSc 11a*	$0.17 \pm 0.02$	$0.16 \pm 0.01$	$0.26 \pm 0.04$
NITs 12	>25	>25	>25
TSc 12a	$1.90 \pm 0.29$	$0.14 \pm 0.02$	$1.12 \pm 0.11$
NITs 13	>25	>25	>25
TSc 13a*	$0.67 \pm 0.05$	$0.65 \pm 0.06$	$1.73 \pm 0.39$
NITs 14	>25	>25	>25
TSc 14a*	$0.45 \pm 0.11$	$0.34 \pm 0.04$	$2.22 \pm 0.64$
Struktury związków zaprezentowano na Rysunku 46.			
* Związki opisane w publikacjach: TSc: 3a, 4a, 6a, 9a, 10a, 11a, 12a, 13a, 14a [4]			
TSc 2e [2]			

### 3. 2. OTRZYMYWANIE ORAZ CHARAKTERYSTYKA NDITs I PMITs

Dipodstawione koniugaty, tj naftaltiosemidiimidy (**NDITs**) oraz piromelittiosemidiimidy (**PMITs**) otrzymano w wyniku jednoetapowej kondensacji handlowo dostępnych dibezwodników: 1,4,5,8-naftaltetrakarboksylowego lub piromelitowego z następującymi tiosemikarbazydami, których struktury zaprezentowano na *Rysunku 49* a oznaczenia i nazwy podano poniżej: (4-fenyl-1-piperidyno)-1-tiokarbohydrazidem (Ts 1), 4-(4-chlorofenyl)piperazyno-1-tiokarbohydrazidem (Ts 4), [4-(2-pirymidynyl)-1-piperazyno]tiokarbohydrazidem (Ts 13), (4-cyjanopiperidyno)-1-tiokarbohydrazidem (Ts 15),

Otrzymane związki oznaczono kolejno następującymi symbolami **NDITs 1 - 3** lub **PMITs 1 - 3**. Schemat syntezy **NDITs** i **PMITs** oraz struktury chemiczne związków przedstawiono na *Rysunku 49*. Reakcje kondensacji przeprowadzano w reaktorze mikrofalowym firmy CEM przez okres 20 minut w temperaturze 80 °C i mocy 45 W, w środowisku etanolu (EtOH) rozpuszczając w nim dibezwodnik 1,4,5,8-naftaltetrakarboksylowy lub piromelitowy oraz odpowiedni tiosemikarbazyd w stosunku 1:2 . Po tym czasie mieszaninę wymrożono, po czym odsączono wytrącony produkt. Otrzymany osad oczyszczano przez krystalizację z octanu etylu. Powyższa jednoetapowa reakcja pozwoliła w bardzo prosty i szybki sposób otrzymać nowe pochodne naftaltiosemidiimidów oraz piromelittiosemidiimidów bez użycia drogich katalizatorów oraz rozpuszczalników. Związki otrzymano w postaci ciał stałych w następujących barwach: szarej **NDITs 1**, brązowej **NDITs 2**, zielonej **NDITs 3**. Wydajność reakcji wynosiła 54 % - 71 %. Natomiast pochodne **PMITs** otrzymano w postaci ciał stałych w następujących barwach: białej **PMITs 1, 3** oraz beżowej **PMITs 2**. Wydajność reakcji wynosiła 74 % - 82 %. Strukturę chemiczną otrzymanych **NDITs** oraz **PMITs** potwierdzano za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego protonu  $^1\text{H}$ , węgla  $^{13}\text{C}$  NMR, a także spektroskopii w zakresie podczerwieni FT - IR. *Rysunek 50* przedstawia zestawione widma  $^1\text{H}$  NMR dla **NDITs** oraz **PMITs** wykonane w DMSO. Widma  $^1\text{H}$  NMR pochodnych **NDITs 1 - 3** nie zawierały sygnału charakterystycznego dla protonów pochodzących od grupy aminowej  $-\text{NH}_2$

występującego w przedziale 4,72 – 5,27 ppm. Wyklucza to obecność tiosemikarbazydu, który jest jednym z substratów.

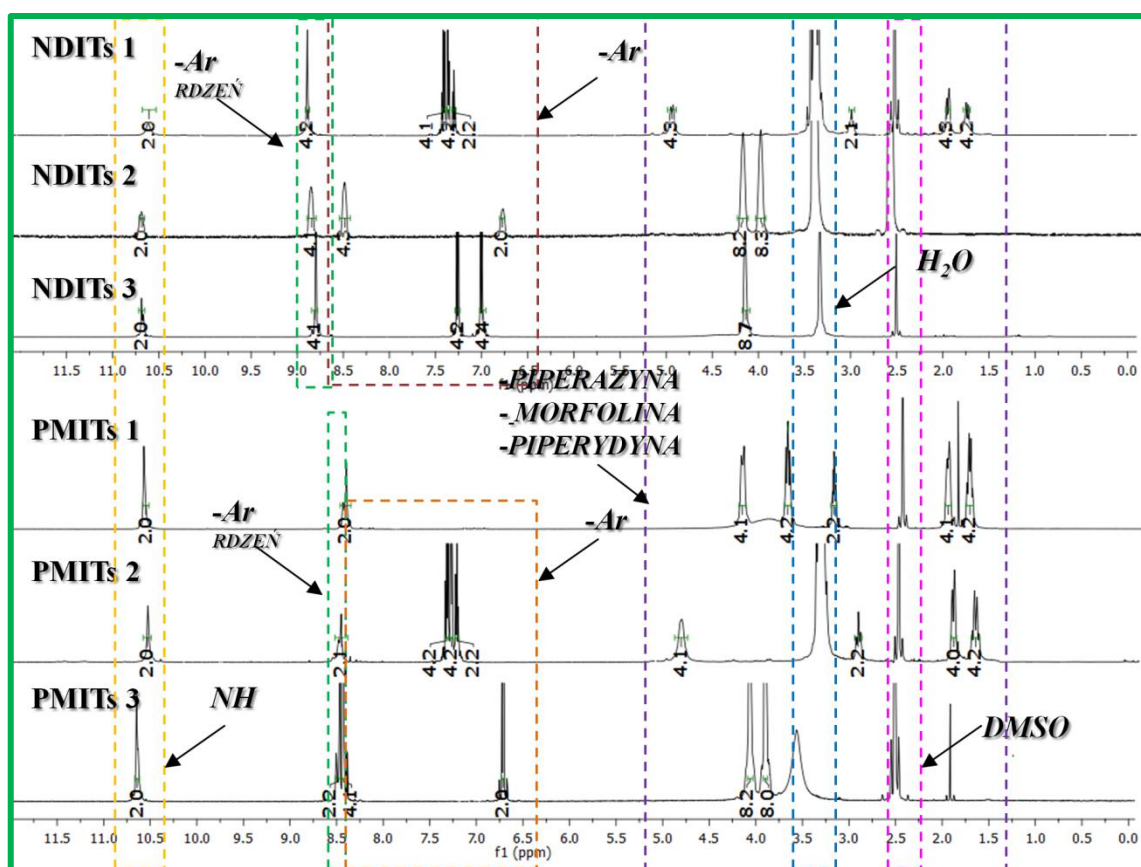


Rysunek 49. Schemat reakcji syntezy oraz struktury chemiczne otrzymanych a) i b) **NDITs 1 – 3** oraz c) i d) **PMITs 1 – 3**.



Na widmie  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowano następujące sygnały w zakresie:

- a) 10,5 – 11,0 ppm dla protonu grupy  $-\text{NH}$  (wszystkie **NDITs** i **PMITs**),
- b) 8,5 – 9,0 ppm dla protonów aromatycznego rdzenia naftaldiimidowego oraz piromelitowego (wszystkie **NDITs** i **PMITs**),
- c) 6,5 – 8,5 ppm dla protonów pierścienia fenylowego (**NDITs 1**, **PMITs 2**), chlorofenylowego (**NDITs 3**) oraz pirymidynowego (**NDITs 2**, **PMITs 3**),
- d) 1,5 – 5,5 ppm dla protonów sześcioczłonowych nasyconych pierścieni heterocyklicznych: piperazyny, piperydyny oraz morfoliny (wszystkie **NDITs** i **PMITs**).



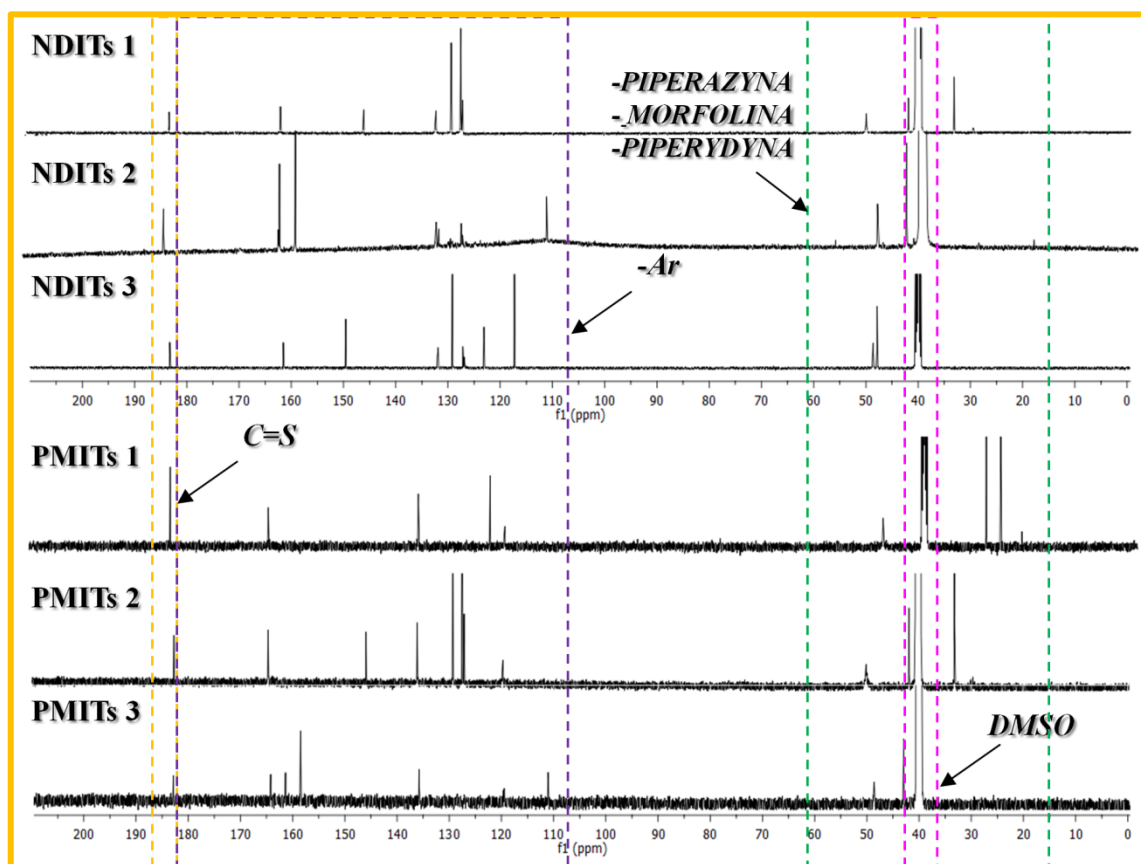
Rysunek 50. Nałożone widma  $^1\text{H}$  NMR dla **NDITs 1 – 3** oraz **PMITs 1 - 3** (400 MHz, DMSO).



Rysunek 51 przedstawia zestawione widma  $^{13}\text{C}$  NMR dla **NDITs** oraz **PMITs** wykonane w DMSO.

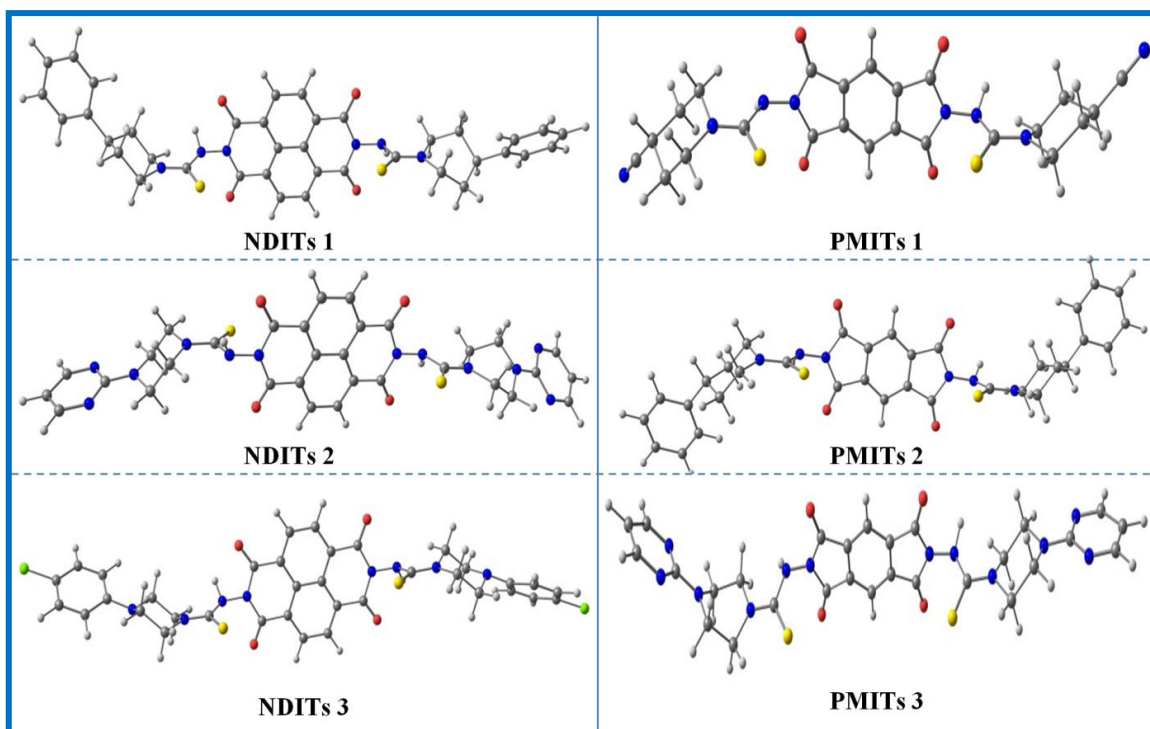
Na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR zarejestrowano następujące sygnały w zakresie:

- a) 180 – 185 ppm dla węgla grupy  $-\text{C}=\text{S}$  (wszystkie **NDITs** i **PMITs**),
- b) 105 – 180 ppm dla węgla pierścieni aromatycznych (wszystkie **NDITs** i **PMITs**),
- c) 15 – 60 ppm dla węgli sześciocłonowych nasyconych pierścieni heterocyklicznych: piperazyny, piperydyny oraz morfoliny (wszystkie **NDITs** i **PMITs**).



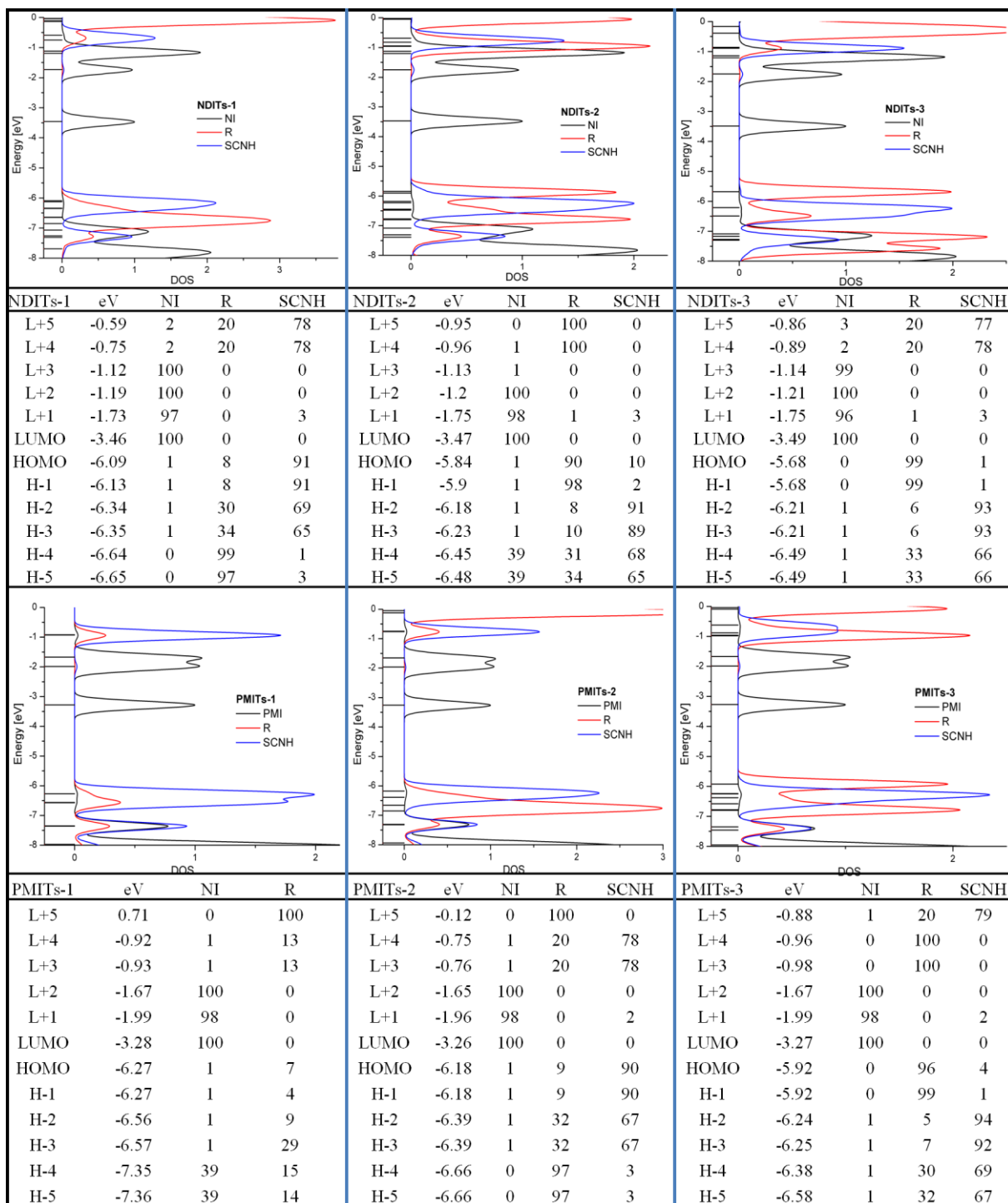
Rysunek 51. Nałożone widma  $^{13}\text{C}$  NMR dla **NDITs 1 – 3** oraz **PMITs 1 - 3** (400 MHz, DMSO).

W celu określenia struktur wykonano obliczenia teoretyczne za pomocą teorii funkcjonałów gęstości (DFT) w programie Gaussian 09 na poziomie B3LYP/6-31g ++. Geometria molekularna singletowego stanu podstawowego związków została zoptymalizowana w fazie gazowej, a jej struktury i przejścia elektronowe obliczono za pomocą Spolaryzowanego Modelu Ciągłego (PCM) w metanolu jako rozpuszczalniku. Fragmenty piperydyny i piperazyny mają konformację krzesła (Rys. 52).



Rysunek 52. Optymalizacja geometrii **NDITs 1 – 3** oraz **PMITs 1 - 3**.

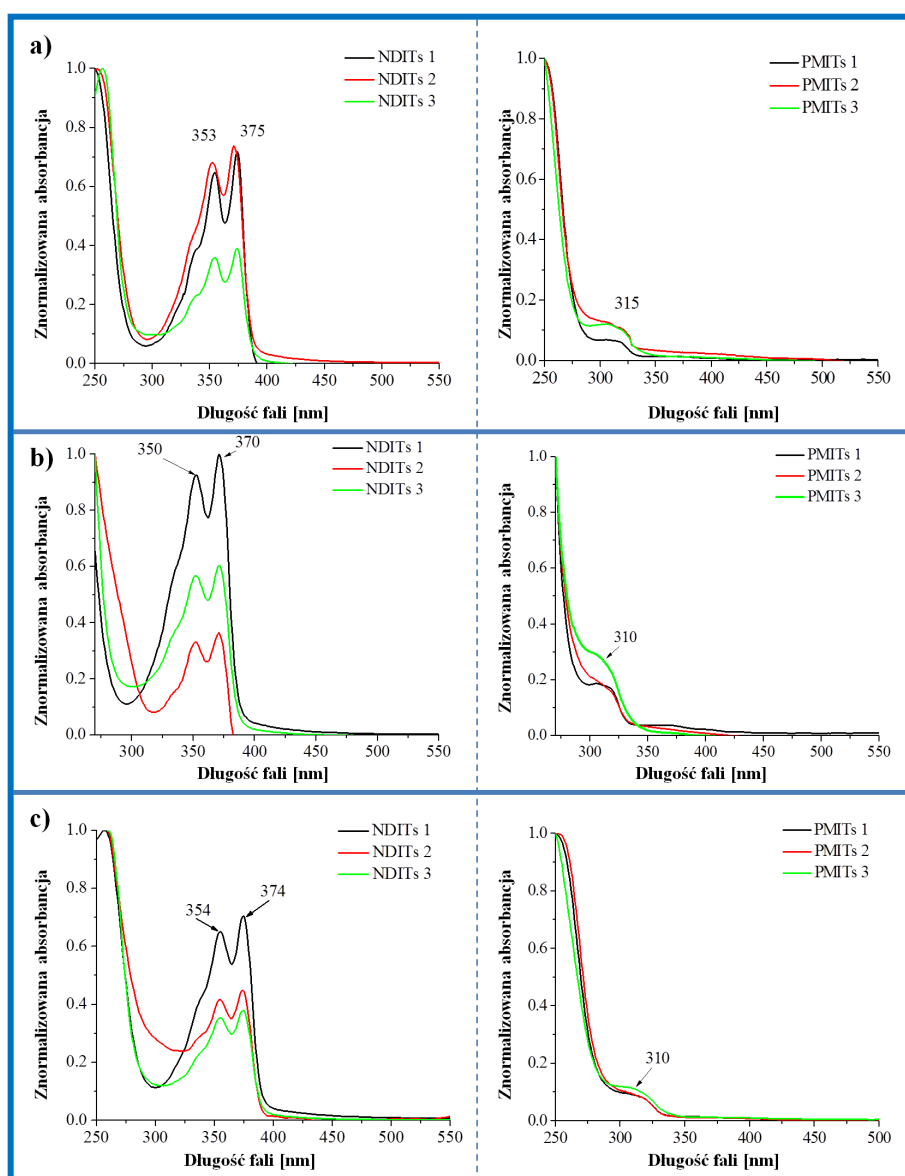
Na podstawie zoptymalizowanych geometrii dokonano analizy granicznych orbitali molekularnych związków. Dla szczegółowego opisu orbitali obliczono udział 3-nitro-naftalenu, HN-CS- i podstawionych sześciocłonowych nasyconych fragmentów pierścienia w orbicie molekularnej. Uzyskane diagramy gęstości stanów (DOS) jak również skład wybranych orbitali molekularnych w stanie podstawowym przedstawiono na *Rysunku 53*. Struktury elektronowe związków są podobne a orbital LUMO jest w każdym przypadku zlokalizowany w obrębie części 3-nitro-naftalenowej. Fragment HN-CS odgrywa dominującą rolę w orbitalach HOMO związków **NDITs 1** i **PMITs: 1, 2**. W innych przypadkach orbital HOMO jest zlokalizowany na podstawniku nasyconego sześciocłonowego pierścienia heterocyklicznego. Zauważono, iż ugrupowanie HN-CS- odgrywa dominującą rolę w poziomach H 1 - 5, co jest ważne dla interpretacji pasma najniższej energii zarejestrowanego na widmach UV-Vis.



Rysunek 53. Diagramy gęstości stanów oraz skład wybranych orbitali molekularnych w stanie podstawowym **NDITs 1 – 3** oraz **PMITs 1 - 3**.

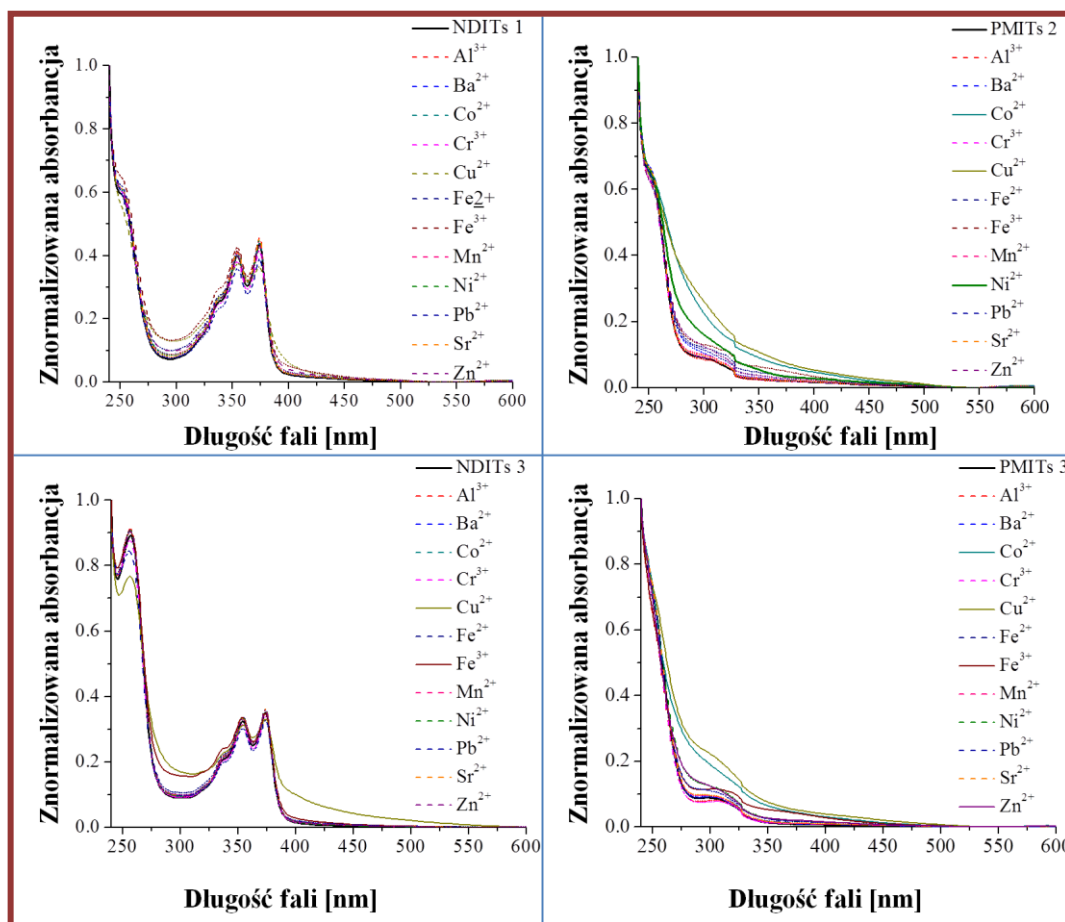
### 3. 2. 1. Właściwości absorpcyjne i kompleksujące oraz aktywność biologiczna NDTs i PMITs

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że wszystkie badane związki z grupy **NDITs** oraz **PMITs** nie wykazywały właściwości emisyjnych, dlatego poniżej omówiono tylko ich właściwości absorpcyjne. Pomiary absorpcji (UV-Vis) przeprowadzano w trzech rozpuszczalnikach, takich jak chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ), acetonitryl (ACN) i metanol (MeOH). Na *Rysunku 54* przedstawiono widma UV-Vis badanych związków.



Rysunek 54. Widma absorpcji UV-Vis dla **NDITs 1 - 3** i **PMITs 1 - 3** w: a) metanolu (MeOH), b) acetonitrylu (ACN), c) chloroformie ( $\text{CHCl}_3$ ).

Na widmach absorpcyjnych dla **NDITs** widoczne jest pasmo wibroniczne z  $\lambda_{\max}$  przy ok. 350 i 370 nm, które jest charakterystyczne dla diimidu naftalenowego [312]. Z kolei na widmach wszystkich **PMITs** zarejestrowano pasmo w zakresie 280 – 330 nm, charakterystyczne dla diimidu piromelitowego [313].



Rysunek 55. Właściwości kompleksujące przykładowych **NDITs** i **PMITs** w układzie MeOH/PBS (9/1, v/v).

Zgodnie z licznymi doniesieniami literaturowymi związki zawierające w swojej strukturze funkcję TSc wykazują zdolność do chelatowania jonów metali. W związku z powyższym wybrane pochodne, tj. **NDITs**: 1, 3 oraz **PMITs**: 2, 3 zbadano pod kątem możliwości ich kompleksowania z następującymi kationami metali:  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ . W tym celu sporządzono roztwory o stężeniu  $10^{-3}$  mol/dm<sup>3</sup> poprzez rozpuszczenie w układzie MeOH/PBS (9/1, v/v) badanego związku oraz kationu metalu w stosunku 1:2. Pomiary wykonano po 2 godzinach od momentu sporządzenia roztworu. Na Rysunku 55 przedstawiono otrzymane widma absorpcji dla badanych **NDITs** oraz **PMITs**. Na podstawie analizy

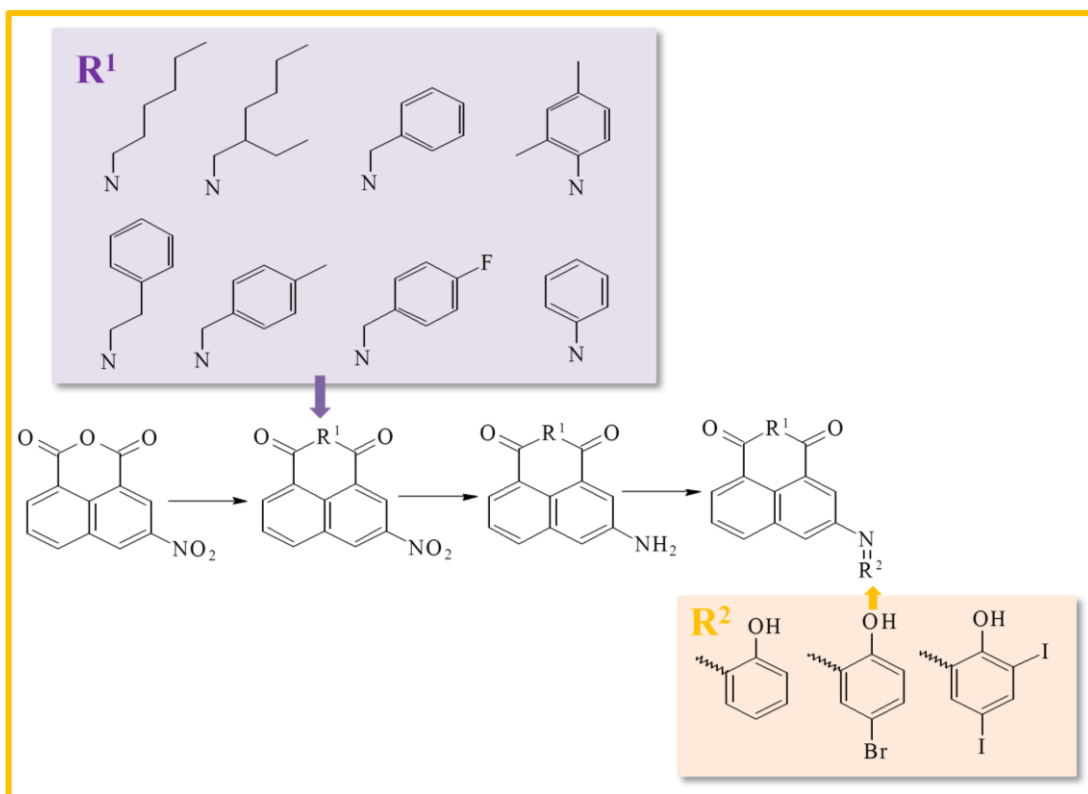
widm można zauważyć, że **NDITs 1** nie posiada właściwości kompleksujących, w przeciwieństwie do **NDITs 3**, który wykazał widoczne zmiany na widmie w obecności kationów  $\text{Cu}^{2+}$  oraz  $\text{Fe}^{3+}$ . Inne wyniki prezentują się w przypadku **PMITs: 2, 3**, dla których na widmie zauważono zmiany zachodzące przy jonach  $\text{Co}^{2+}$  i  $\text{Cu}^{2+}$ . Ze względu na brak aktywności biologicznej wykazywanej przez **NITs**, badania, które zostały przeprowadzone dla **NDITs** oraz **PMITs** obejmowały tylko jedną linię komórkową - HCT 116. Otrzymane wyniki zestawiono w *Tabeli 19*, gdzie również jak w przypadku **NITs** nie wykazano aktywności cytotoksyczności względem badanej linii komórkowej.

Tabela 19. Cytotoksyczność względem linii komórek HCT 116 dla **NDITs 1 – 3** oraz **PMITs 1 - 3**.

SYMBOL	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>NDITs 1</b>	> 25
<b>NDITs 2</b>	> 25
<b>NDITs 3</b>	> 25
<b>PMITs 1</b>	> 25
<b>PMITs 2</b>	> 25
<b>PMITs 3</b>	> 25

### 3. 3. 2-HYDROKSYFENYLOWE POCHODNE 3-IMINO-1,8-NAFTALIMIDÓW

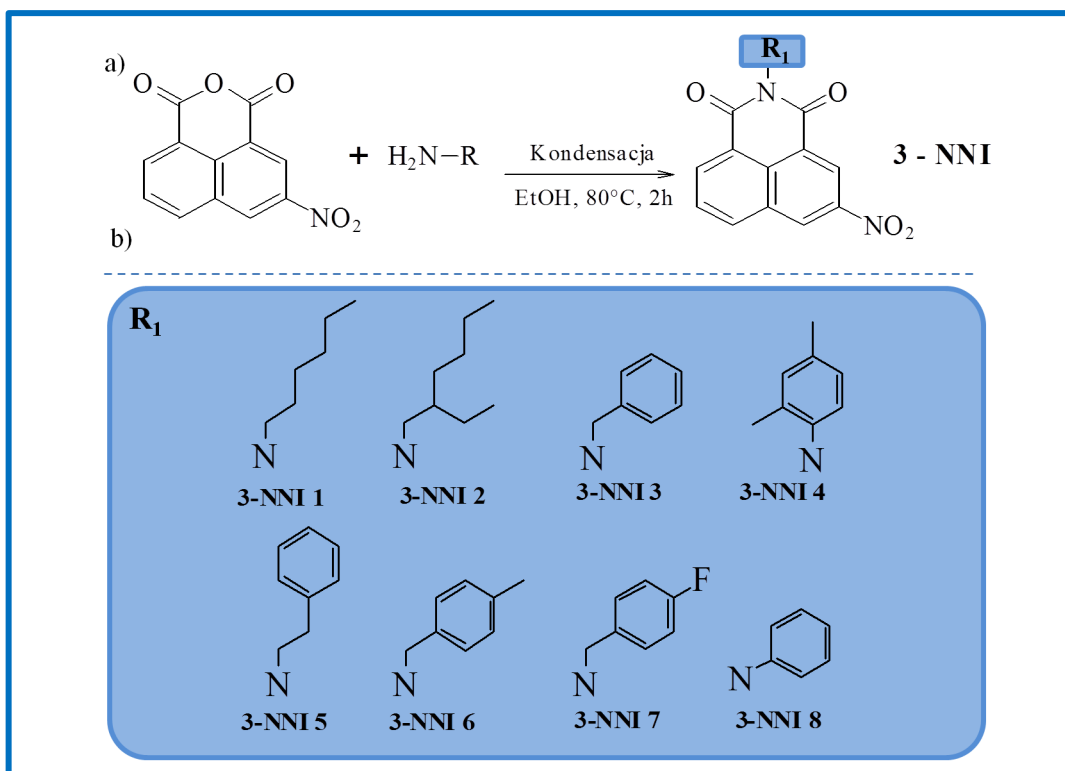
2-hydroksyfenylowe pochodne iminonaftalimidów otrzymano w wyniku podstawienia bezwodnika 3-nitro-1,8-naftalowego zarówno w części N-imidowej jak i również pozycji 3 pierścienia naftalenowego (*Rys. 56*). Otrzymane związki podzielono na trzy grupy i oznaczano następującymi symbolami: 3-nitro-1,8-naftalimidy (**3-NNI**), 3-amino-1,8-naftalimidy (**3-ANI**) oraz 3-imino-1,8-naftalimidy (**ImNI**). Ze względu na liczne doniesienia literaturowe dotyczące interesujących właściwości tego typu pochodnych naftalimidu, tj. stabilność termiczna i elektrochemiczna czy zdolność do fotoluminescencji prezentowane w tym podrozdziale badania skupiają się głównie na określeniu możliwości ich zastosowań w bioobrazowaniu i organicznej elektronice. Zarówno do badań biologicznych jak również w ciele stałym zostały wytypowane tylko wybrane związki, co zostało uzasadnione w odpowiednich częściach niniejszej pracy.



Rysunek 56. Ogólny schemat syntezy **ImNI**.

### 3. 3. 1. Otrzymywanie oraz charakterystyka – 3-NNI

Pochodne 3-nitro-1,8-naftalimidów (**3-NNI**) otrzymano w wyniku kondensacji handlowo dostępnego bezwodnika 3-nitro-1,8-naftalowego z następującymi ciekłymi aminami: heksyloaminą (Ami 1), 2-etylo-1-heksyloaminą (Ami 2), benzyloaminą (Ami 3), 2,4-dimetyloaniliną (Ami 4), fenyletyloaminą (Ami 5), 4-metylobenzyloaminą (Ami 6), 4-fluorobenzyloaminą (Ami 7), aniliną (Ami 8). Schemat reakcji otrzymywania powyższych związków oraz ich struktury chemiczne przedstawiono na *Rysunku 57*. Próby otrzymania produktów kondensacji z aminami w stanie stałym niestety nie powiodły się.



Rysunek 57. a) Schemat reakcji syntezy oraz b) struktury chemiczne otrzymanych **3-NNI: 1 – 8**.

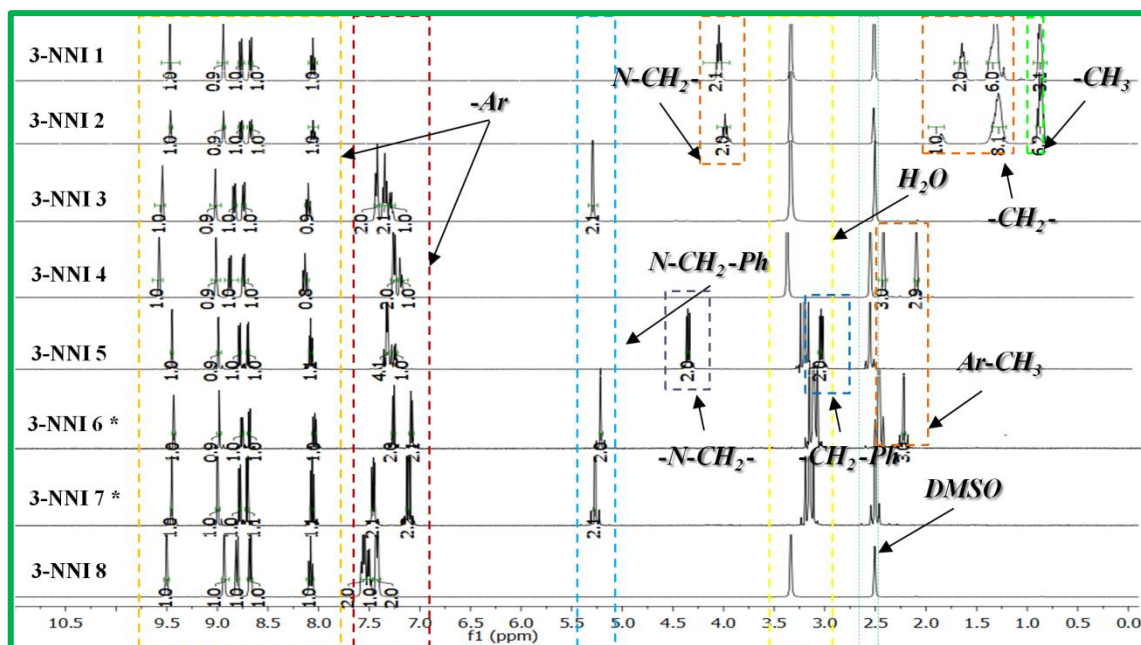
Syntezę prowadzono w środowisku etanolu (EtOH) przez dwie godziny w temperaturze 80 °C. Po tym czasie mieszaninę ochłodzono, po czym produkt odsączono i przemyto niewielką ilością etanolu. Związki otrzymano w postaci ciał stałych w następujących barwach: jasnoróżowej **3-NNI: 1, 2, 5, 8**, oraz beżowej **3-NNI: 3, 4, 6, 7**. Wydajność reakcji wynosiła 48 % - 83 %. Powstałe produkty bez dalszego oczyszczania wykorzystywano do kolejnego etapu syntezy. Strukturę chemiczną otrzymanych **3-NNI** scharakteryzowano za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego protonu  $^1\text{H}$  i węgla  $^{13}\text{C}$  NMR. Rysunek 58 przedstawia widma  $^1\text{H}$  NMR wykonane w DMSO.

Na widmie  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowano następujące sygnały w zakresie:

- 8,0 – 10,0 ppm dla protonów pierścienia naftalenowego -Ar (wszystkie **3-NNI**),
- 7,0 – 7,5 ppm dla protonów pierścieni aromatycznych w części imidowej -Ar (**3-NNI: 3 - 8**),
- 5,0 – 5,5 ppm dla protonów grupy N-CH<sub>2</sub>-Ph (**3-NNI: 3, 6, 7**),
- 4,0 – 4,5 ppm dla protonów grupy -N-CH<sub>2</sub>- (**3-NNI 5**),
- 3,5 – 4,0 ppm dla protonów grupy N-CH<sub>2</sub>- (**3-NNI: 1, 2**),



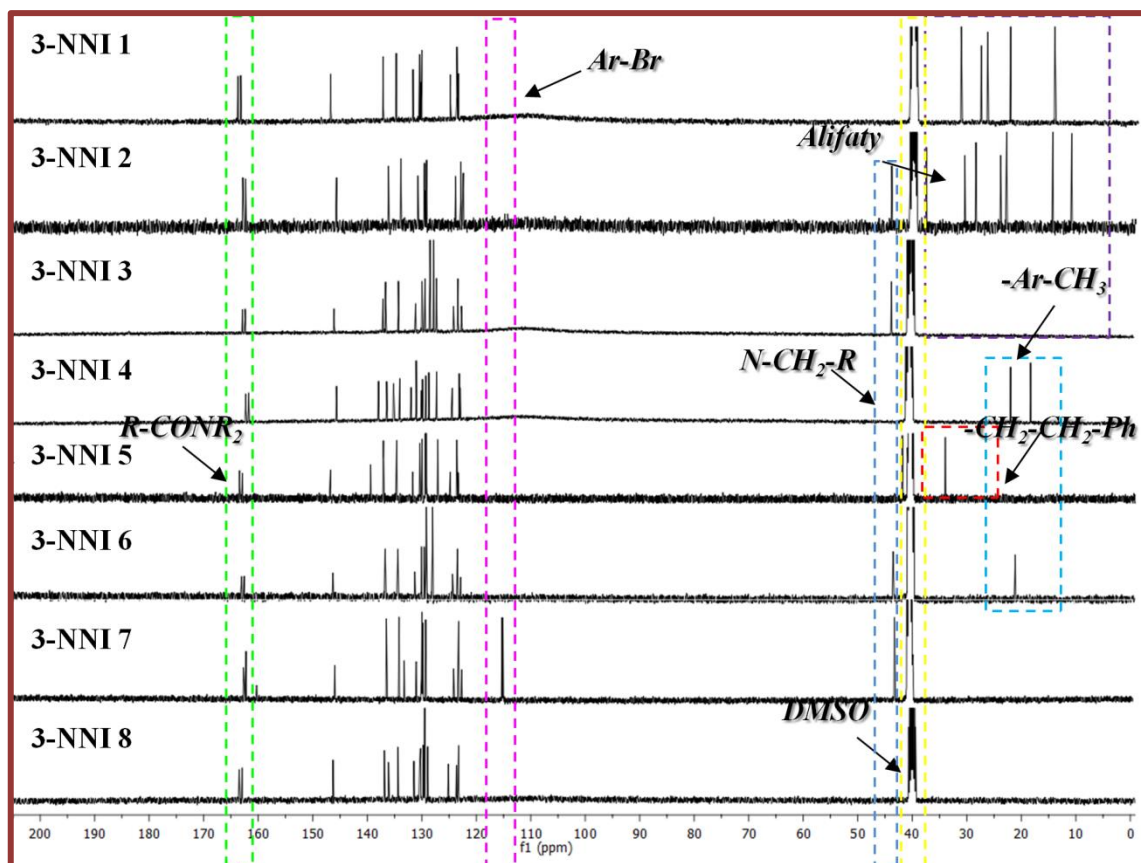
- f) 2,5 – 3,5 ppm dla protonów grupy  $-\text{CH}_2\text{-Ph}$  (**3-NNI 5**),
- g) 2,0 – 2,5 ppm dla protonów grupy  $-\text{Ar-CH}_3$  (**3-NNI: 4, 6**),
- h) 1,0 – 2,0 ppm dla protonów grupy  $-\text{CH}_2-$  (**3-NNI: 1, 2**)
- i) 0,5 – 1,0 ppm dla protonów grupy  $-\text{CH}_3$  (**3-NNI: 1, 2**),



Rysunek 58. Nałożone widma  $^1\text{H}$  NMR związków **3-NNI 1 - 8**  
(400 MHz, 500MHz\*, DMSO, temperatura pokojowa).

Rysunek 59 przedstawia widma  $^{13}\text{C}$  NMR wykonane w DMSO. Na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR zarejestrowano następujące sygnały w zakresie:

- a) 160,0 – 165,0 ppm dla węgla  $\text{R-CONR}_2$  (wszystkie **3-NNI**),
- b) 120,0 – 150,0 ppm dla węgli pierścieni aromatycznych  $-\text{Ar}$  (wszystkie **3-NNI**),
- c) 115,0 – 120,5 ppm dla węgla grupy  $\text{Ar-F}$  (**3-NNI 7**),
- d) 40,0 – 45,0 ppm dla węgla grupy  $-\text{N-CH}_2\text{-R}$  (**3-NNI: 2, 3, 6, 7**),
- e) 30,0 – 35,0 ppm dla węgla grupy  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$  (**3-NNI 5**),
- f) 15,0 – 25,0 ppm dla węgla grupy  $-\text{Ar-CH}_3$  (**3-NNI: 4, 6**),
- g) 10,0 – 40,0 ppm dla węgli alifatycznych (**3-NNI: 1, 2**)

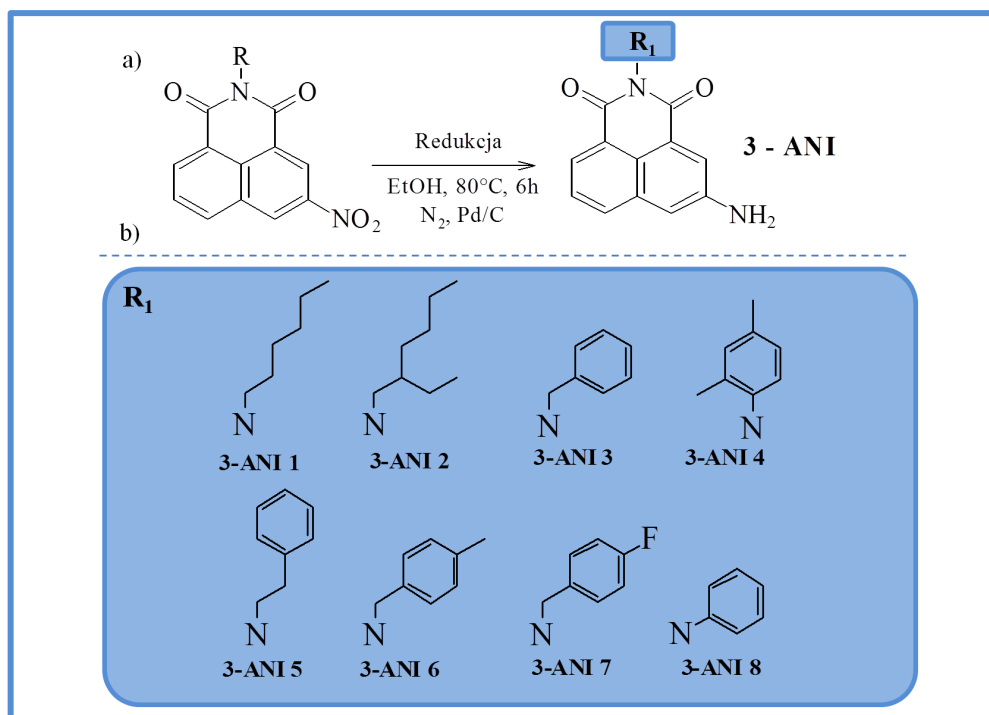


Rysunek 59. Nałożone widma  $^{13}\text{C}$  NMR związków **3-NNI 1 - 8** (400 MHz, 500MHz\*, DMSO, temperatura pokojowa).

### 3. 3. 2. Otrzymywanie oraz charakterystyka - **3-ANI**

Pochodne 3-amino-1,8-naftalimidów (**3-ANI**) otrzymano w wyniku redukcji odpowiednich 3-nitro-1,8-naftalimidów (**3-NNI**). Schemat reakcji otrzymywania powyższych związków oraz ich struktury chemiczne przedstawiono na *Rysunku 60*.

Redukcję **3-NNI** prowadzono w środowisku etanolu przez 6 godzin w temperaturze 60 °C, w atmosferze azotu. Jako układ redukujący zastosowano hydrazynę z katalizatorem w postaci nanopalladu na węglu (10% Pd/C). Po tym czasie mieszaninę przesączono w celu usunięcia katalizatora a następnie odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość oczyszczano przez ekstrakcję z dichlorometanu i wody. Połączone warstwy rozpuszczalnika organicznego osuszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Po odsączeniu środka suszącego, rozpuszczalnik odparowano po czym otrzymany produkt suszono na powietrzu.

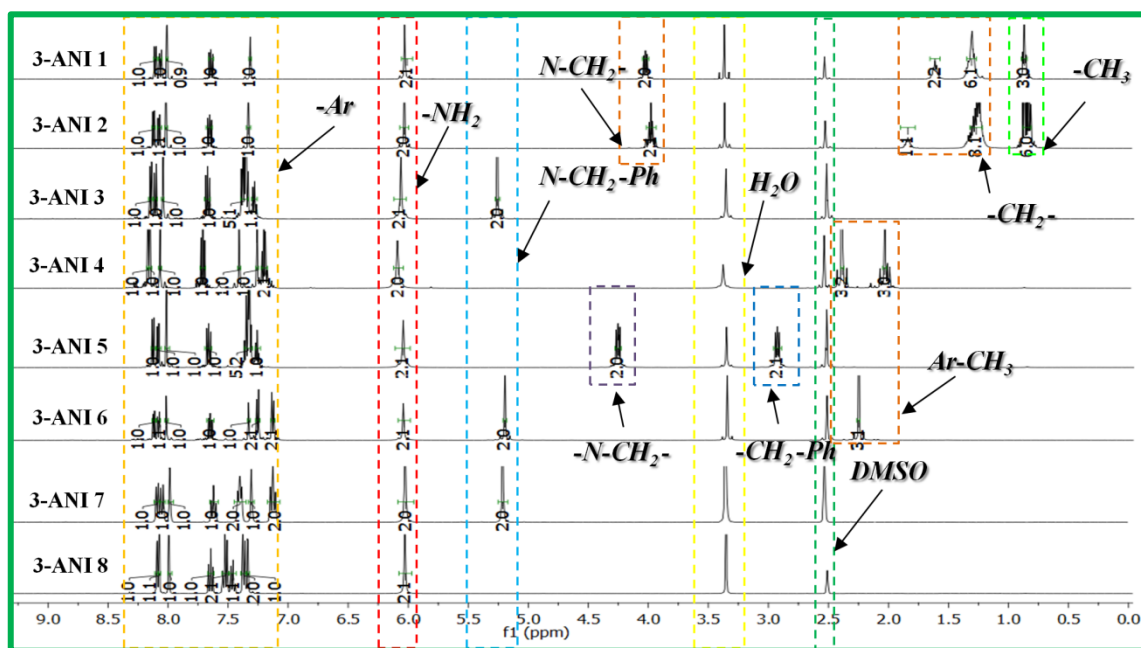


Rysunek 60. a) Schemat reakcji syntezy oraz b) struktury chemiczne otrzymanych **3-ANI 1–8**.

Związki otrzymano w postaci ciał stałych w następujących barwach: pomarańczowej **3-ANI: 1, 3, 5, 7**, żółtej **3-ANI: 2, 6, 8** oraz czerwonej **3-ANI 4**. Wydajność reakcji wynosiła 54 % - 78 %. Strukturę chemiczną otrzymanych związków scharakteryzowano za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego protonu <sup>1</sup>H i węgla <sup>13</sup>C NMR. Czystość związków określano za pomocą analizy elementarnej.

Rysunek 61 przedstawia widma <sup>1</sup>H NMR wykonane w DMSO. Na widmie <sup>1</sup>H NMR zarejestrowano następujące sygnały w zakresie:

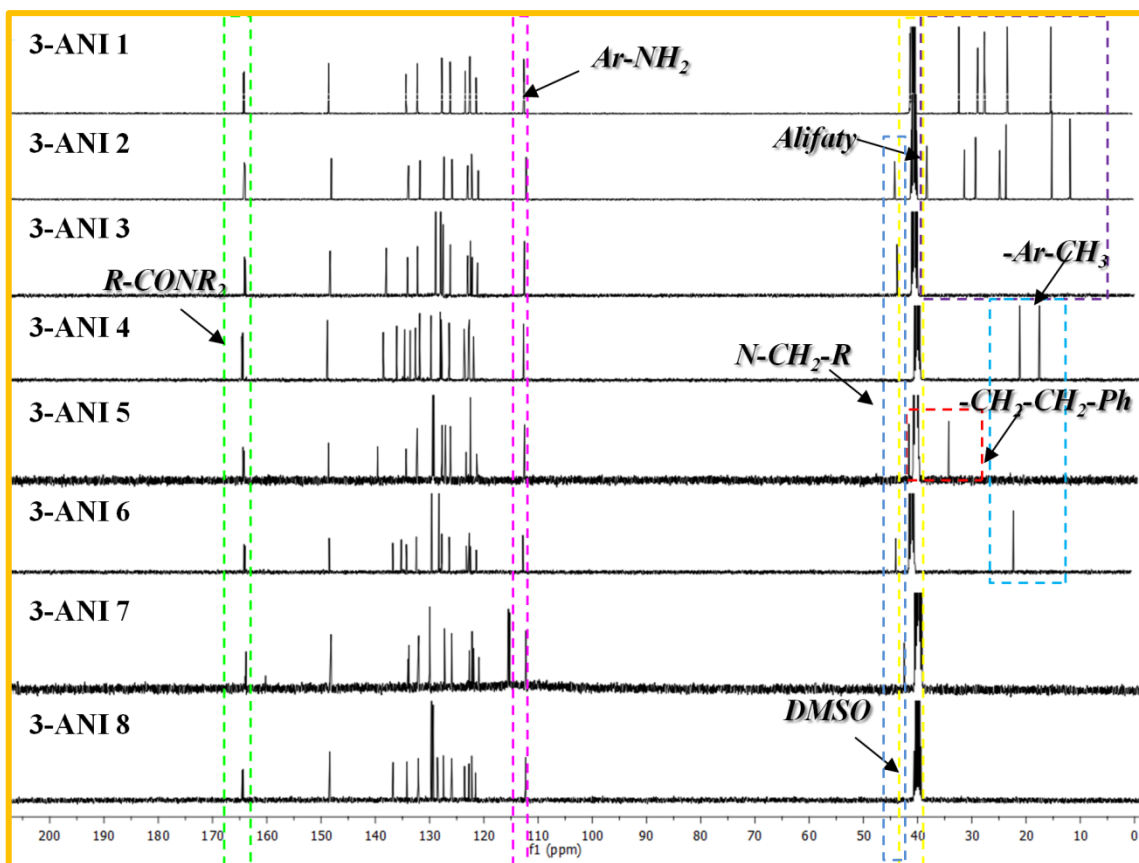
- a) 7,0 – 8,5 ppm dla protonów pierścienia naftalenowego (wszystkie **3-NNI**), oraz pierścieni aromatycznych w części imidowej -Ar (**3-NNI: 3 - 8**)
- b) 6,0 ppm dla protonów -NH<sub>2</sub> (wszystkie **3-NNI**),
- c) 5,0 – 5,5 ppm dla protonów grupy N-CH<sub>2</sub>-Ph (**3-NNI: 3, 6, 7**),
- d) 4,0 – 4,5 ppm dla protonów grupy -N-CH<sub>2</sub>- (**3-NNI 5**),
- e) 3,5 – 4,0 ppm dla protonów grupy N-CH<sub>2</sub>- (**3-NNI: 1, 2**),
- f) 2,5 – 3,5 ppm dla protonów grupy -CH<sub>2</sub>-Ph (**3-NNI 5**),
- g) 2,0 – 2,5 ppm dla protonów grupy -Ar-CH<sub>3</sub> (**3-NNI: 4, 6**),
- h) 1,0 – 2,0 ppm dla protonów grupy -CH<sub>2</sub>- (**3-NNI: 1, 2**),
- i) 0,5 – 1,0 ppm dla protonów grupy -CH<sub>3</sub> (**3-NNI: 1, 2**),



Rysunek 61. Nałożone widma  $^1\text{H}$  NMR związków **3-ANI 1 - 8** (400 MHz, DMSO, temperatura pokojowa).

Rysunek 62 przedstawia widma  $^{13}\text{C}$  NMR wykonane w DMSO. Na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR zarejestrowano następujące sygnały w zakresie:

- 160,0 – 165,0 ppm dla węgla  $\text{R-CONR}_2$  (wszystkie **3-ANI**),
- 120,0 – 150,0 ppm dla węgli pierścieni aromatycznych  $-\text{Ar}$  (wszystkie **3-ANI**),
- 115,0 – 120,5 ppm dla węgla grupy  $\text{Ar-NH}_2$  (wszystkie **3-ANI**),
- 40,0 – 45,0 ppm dla węgla grupy  $-\text{N-CH}_2-\text{R}$  (**3-ANI: 2, 3, 6, 7**),
- 30,0 – 35,0 ppm dla węgla grupy  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$  (**3-ANI 5**),
- 15,0 – 25,0 ppm dla węgla grupy  $-\text{Ar-CH}_3$  (**3-ANI: 4, 6**),
- 10,0 – 40,0 ppm dla węgli alifatycznych (**3-ANI: 1, 2**)



Rysunek 62. Nałożone widma  $^{13}\text{C}$  NMR związków **3-ANI 1 - 8** (400 MHz, 500MHz\*, DMSO, temperatura pokojowa).

Niektóre aminy otrzymane zgodnie z powyższą recepturą wykorzystano do syntezy pochodnych  $\beta$ -ketoenamin, badanych pod kątem możliwości zastosowania ich w organicznej elektronice, co zostało przedstawione w publikacji [315]. Zawarte w artykule badania obejmują analizę wpływu podstawników części imidowej na właściwości fotofizyczne otrzymanych pochodnych, co stanowiło również cel niniejszej dysertacji. W dalszej części prezentowanych badań w stosownych miejscach odniesiono się do wyników opublikowanych we wspomnianej publikacji.

### 3. 3. 3. Porównanie właściwości absorpcyjnych i termicznych 3-NNI oraz 3-ANI

Na podstawie wykonanych badań termicznych i optycznych w roztworze, dokonano analizy związanej z wpływem budowy na badane właściwości. Dla wszystkich otrzymanych związków **3-NNI 1 – 8** oraz **3-ANI 1 – 8** wykonano pomiar temperatury topnienia. W Tabeli 20 zestawiono otrzymane wartości temperaturowe. Wszystkie

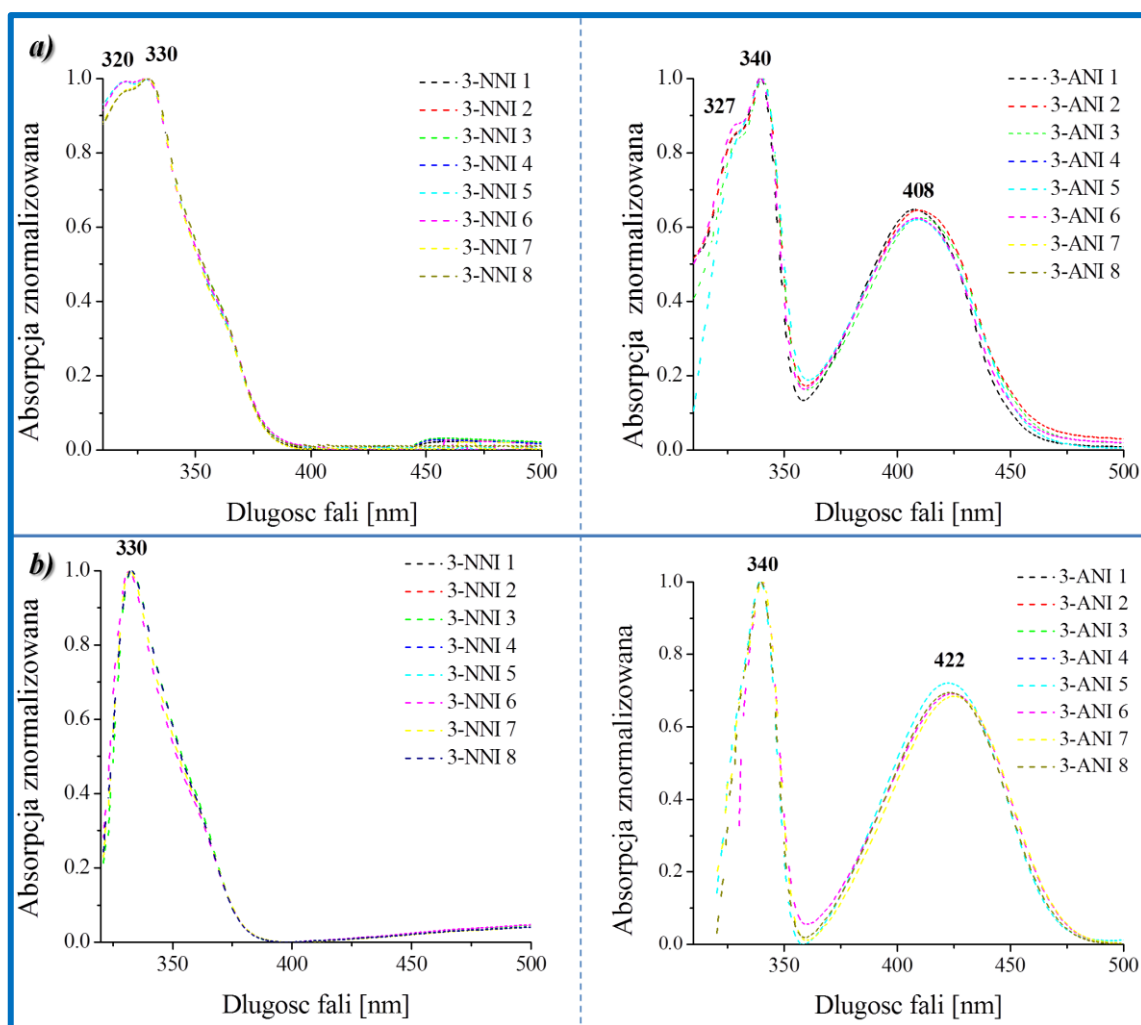
badane związki posiadają temperaturę topnienia ( $T_i$ ) powyżej  $> 100^{\circ}\text{C}$ . Najniższą temperaturę topnienia posiada związek **3-NNI 2** ( $114 - 115^{\circ}\text{C}$ ) zawierający w części imidowej podstawnik 2-etylo-1-heksylowy, a najwyższą **3-NNI 4** ( $306 - 307^{\circ}\text{C}$ ) z ugrupowaniem 2,4-dimetylofenylowym. Z kolei wśród **3-ANI** najniższą temperaturę topnienia wykazuje **3-ANI 1** ( $127 - 128^{\circ}\text{C}$ ) zawierający podstawnik n-heksylowy, a najwyższą **3-ANI 4** ( $261 - 262^{\circ}\text{C}$ ) podobnie jak w przypadku **3-NNI 4** posiadający grupę 2,4-dimetylofenylową.

Tabela 20. Temperatura topnienia dla **3-NNI: 1 – 8** oraz **3-ANI: 1 - 8**.

Symbol	$T_{\text{top.}} [^{\circ}\text{C}]$	Symbol	$T_{\text{top.}} [^{\circ}\text{C}]$
<b>3-NNI 1</b>	132 - 133	<b>3-ANI 1</b>	127 - 128
<b>3-NNI 2</b>	114 - 115	<b>3-ANI 2</b>	141 - 142
<b>3-NNI 3</b>	213 - 214	<b>3-ANI 3</b>	213 - 214
<b>3-NNI 4</b>	306 - 307	<b>3-ANI 4</b>	261 - 262
<b>3-NNI 5</b>	208 - 209	<b>3-ANI 5</b>	178 - 179
<b>3-NNI 6</b>	242 - 243	<b>3-ANI 6</b>	224 - 225
<b>3-NNI 7</b>	230 - 231	<b>3-ANI 7</b>	229 - 230
<b>3-NNI 8</b>	272 - 273	<b>3-ANI 8</b>	243 - 244

Porównując wartości temperatur topnienia **3-NNI** oraz **3-ANI**, zauważono, że obydwie grupy zawierające w części imidowej podstawnik alkilowy (**3-NNI: 1, 2; 3-ANI: 1, 2**) posiadają niższą temperaturę topnienia w porównaniu do tych, które w tej samej części posiadają podstawnik aromatyczny (**3-NNI 3 – 8; 3-ANI 3 – 8**). Ponadto **3-NNI** jak i **3-ANI** zawierające w części imidowej podstawnik benzylowy oraz jego pochodne **3-NNI 3, 6, 7** oraz **3-ANI 3, 6, 7** charakteryzowały się niższymi temperaturami topnienia niż te, które zawierały podstawnik fenylowy (**3-NNI 8; 3-ANI 8**) oraz jego pochodną 2,4-dimetylofenylową (**3-NNI 4; 3-ANI 4**). W przypadku obydwu grup związków najwyższą temperaturę topnienia posiada związek zawierający podstawnik 2,4-dimetylofenylowy (**3-NNI 4; 3-ANI 4**).

Pomiary absorpcji (UV-Vis) i fotoluminescencji (PL) przeprowadzono w dwóch rozpuszczalnikach o różnej polarności, takich jak dichlorometan (DCM,  $\epsilon = 8,9$ ) oraz aceton (AC,  $\epsilon = 20,56$ ).



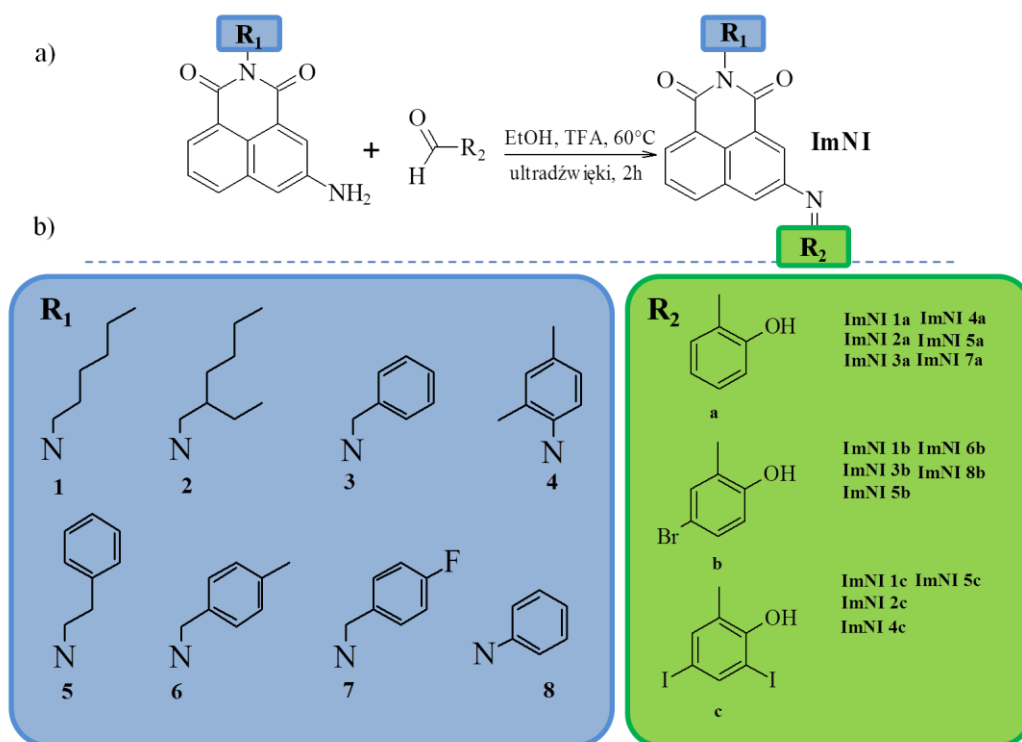
Rysunek 63. Widma absorpcji dla **3-NNI 1 – 8** oraz **3-ANI 1- 8** w: a) dichlorometanie (DCM) i b) acetonie (AC).

Na Rysunku 63 zaprezentowano widma absorpcji dla **3-NNI** i **3-ANI**. Analiza wykazała, iż dla obydwu grup pochodnych istnieje na widmie pasmo w zakresie 318 – 350 nm, które jest charakterystyczne dla przejść  $n - \pi^*$  w jednostce imidowej [6, 315], zarówno w roztworze dichlorometanu jak i acetonu. Ponadto zauważono, że w wyniku redukcji **3-NNI** powstało nowe pasmo zarejestrowane w zakresie od 350 do 470 nm, które jest charakterystyczne dla pochodnych **3-ANI** [316].



### 3. 3. 4. Synteza oraz charakterystyka 2-hydroksyfenylowych pochodnych 3-imino-1,8-naftalimidowych – ImNI

Odpowiednie pochodne iminonaftalimidów (**ImNI**) otrzymano w wyniku kondensacji 3-amino-1,8-naftalimidów (**3-ANI**) z handlowo dostępnymi aldehydami: 2-hydroksybenzaldehydem (Ald a), 5-bromo-2-hydroksybenzaldehydem (Ald b), 3,5-dijodo-2-hydroksybenzaldehydem (Ald c). Związki oznaczono następującymi symbolami **ImNI**: **1a, 1b, 1c, 2a, 2c, 3a, 3b, 4a, 4c, 5a, 5b, 5c, 6b, 7a, 8b**, gdzie cyfry 1 - 8 odpowiadają podstawnikowi N-imidowemu natomiast litery a - c podstawnikowi w pozycji 3- pierścienia naftalenowego. Schemat reakcji oraz struktury chemiczne otrzymanych **ImNI** przedstawiono na *Rysunku 64*.



Rysunek 64. a) Schemat reakcji syntezy oraz b) struktury chemiczne otrzymanych **ImNI**.

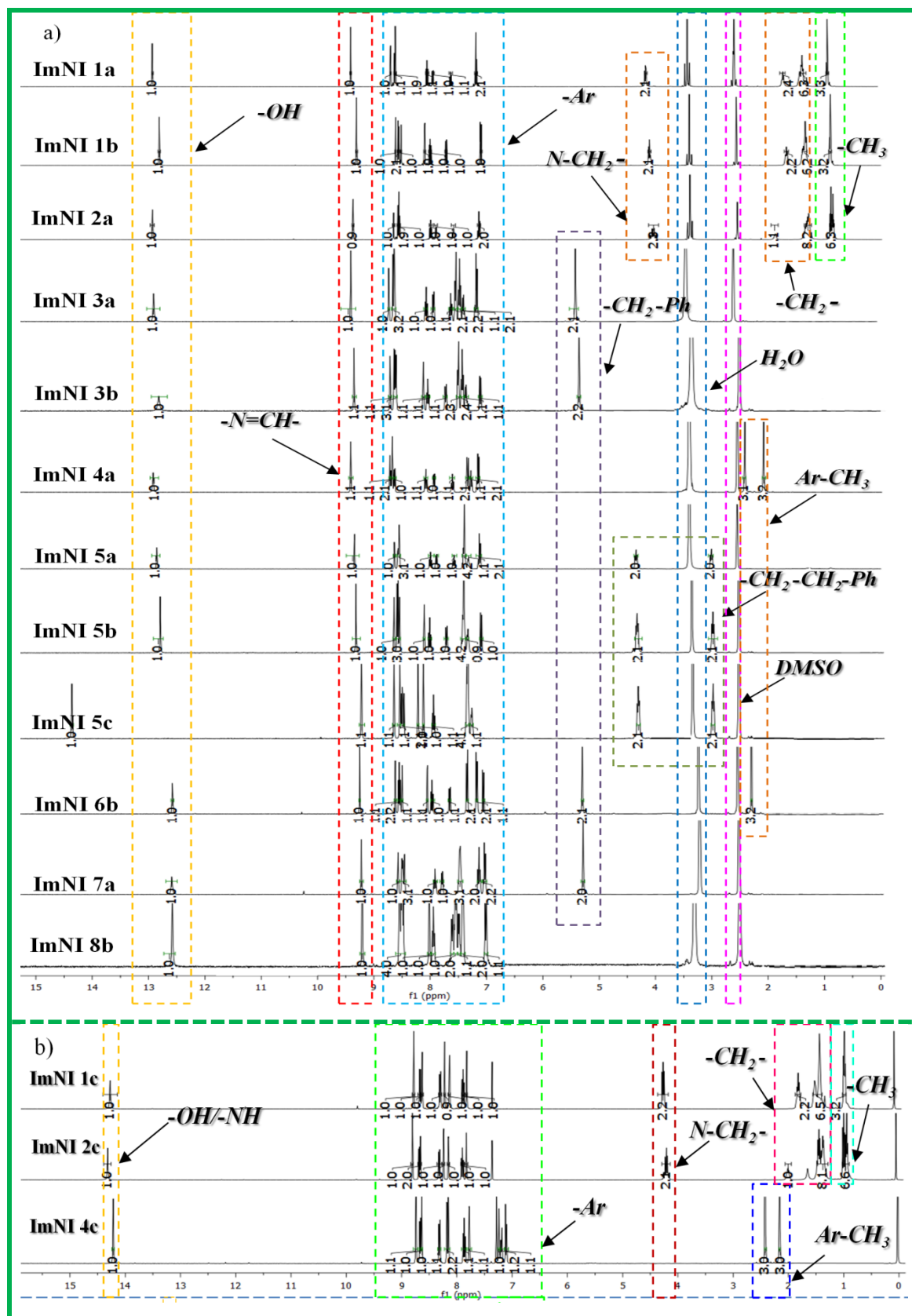
Reakcję prowadzono w myjce ultradźwiękowej przez 2 godziny w środowisku etanolu (EtOH) oraz kwasu trifluorooctowego (TFA) stosując reagenty w równomolowej ilości. Po tym czasie mieszaninę wymroźono i przesączono. Otrzymany osad przemyto niewielką ilością etanolu a następnie suszono na powietrzu. Związki otrzymano w postaci ciał stałych w następujących barwach: żółtej **ImNI**: **1a, 1b, 2a, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a, 5b, 6b, 7a, 8b**, oraz pomarańczowej **ImNI**: **1c, 4c, 5c**. Wydajność reakcji wynosiła



35 - 89 %. Strukturę chemiczną wszystkich otrzymanych związków scharakteryzowano za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego protonu  $^1\text{H}$  i węgla  $^{13}\text{C}$  NMR, a także spektroskopii w zakresie podczerwieni FT-IR. Dodatkowo czystość potwierdzona została za pomocą analizy elementarnej.

*Rysunek 65a* przedstawia widma  $^1\text{H}$  NMR wykonane w DMSO. Pochodne 3,5-dijodo-2-hydroksyfenylowe (**ImNI: 1c, 2c, 4c**) słabo rozpuszczały się w DMSO, dlatego ich widma wykonano w  $\text{CDCl}_3$  (*Rys. 65b*). Na widmie  $^1\text{H}$  NMR zarejestrowano następujące sygnały w zakresie:

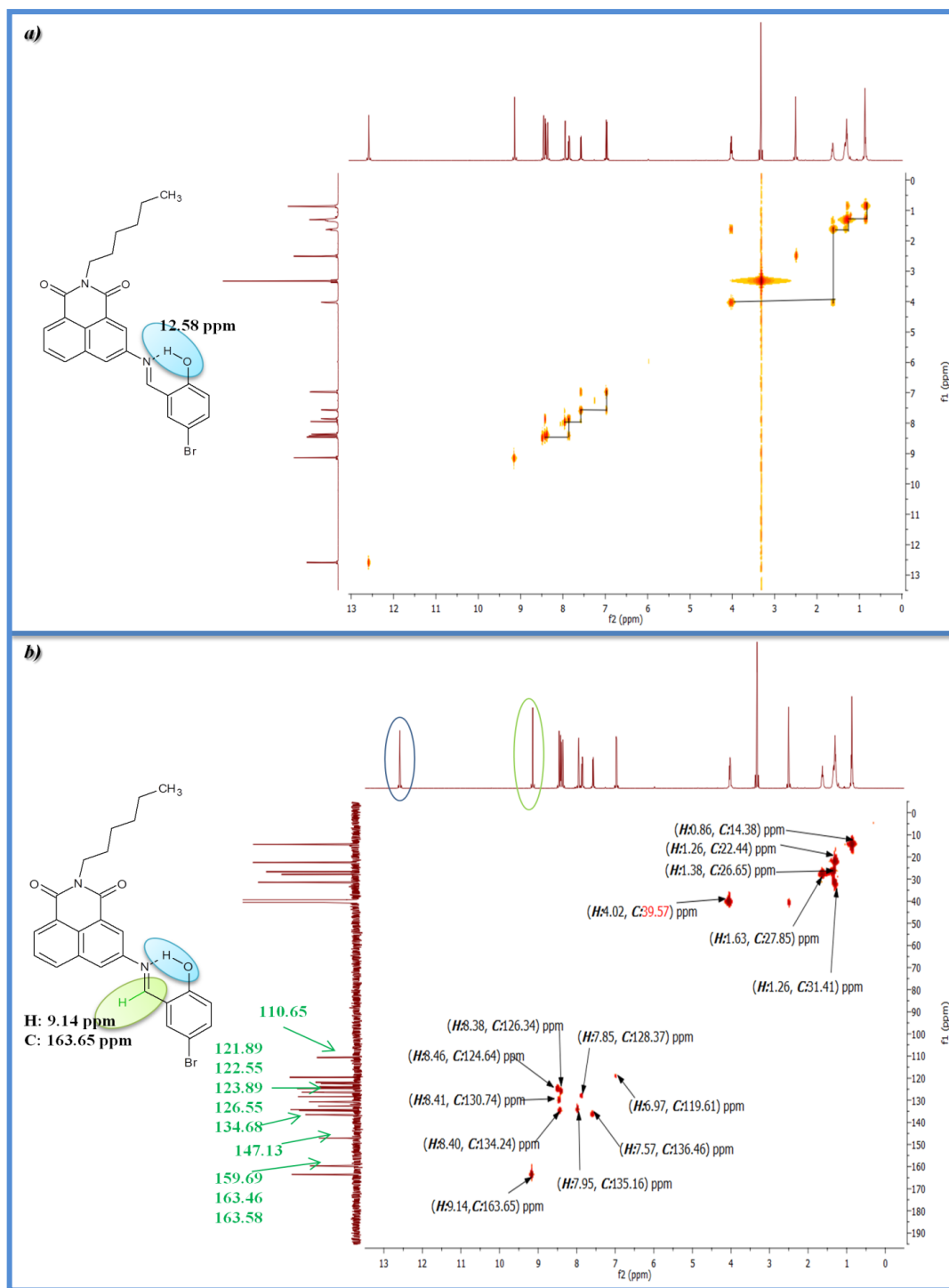
- a) 12,0 – 14,5 ppm dla protonu grupy  $-\text{OH}$  (wszystkie **ImNI**),
- b) 8,5 – 9,5 ppm dla protonu grupy iminowej  $-\text{N}=\text{CH}-$  (wszystkie **ImNI**),
- c) 6,5 – 9,5 ppm dla protonów wchodzących w skład pierścieni aromatycznych – Ar (wszystkie **ImNI**),
- d) 5,0 – 6,0 ppm dla protonów grupy  $-\text{CH}_2-\text{Ph}$  (**ImNI: 3a, 3b, 6b, 7a**),
- e) 3,5 – 4,5 ppm dla protonów grupy  $\text{N}-\text{CH}_2-$  (**ImNI: 1a, 1b, 1c, 2a, 2c**),
- f) 2,0 – 5,0 ppm dla protonów grupy  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$  (**ImNI: 5a, 5b, 5c**),
- g) 1,5 – 2,5 ppm dla protonów grupy  $\text{Ar}-\text{CH}_3$  (**ImNI: 4a, 4c, 6b**),
- h) 1,0 – 2,5 ppm dla protonów grupy  $-\text{CH}_2-$  (**ImNI: 1a, 1b, 1c, 2a, 2c**),
- i) 0,5 – 1,5 ppm dla protonów grupy  $-\text{CH}_3$  (**ImNI: 1a, 1b, 1c, 2a, 2c**)



Rysunek 65. Widma  $^1\text{H}$  NMR w a) DMSO dla ImNI, b)  $\text{CDCl}_3$  dla ImNI: 1c, 2c, 4c.

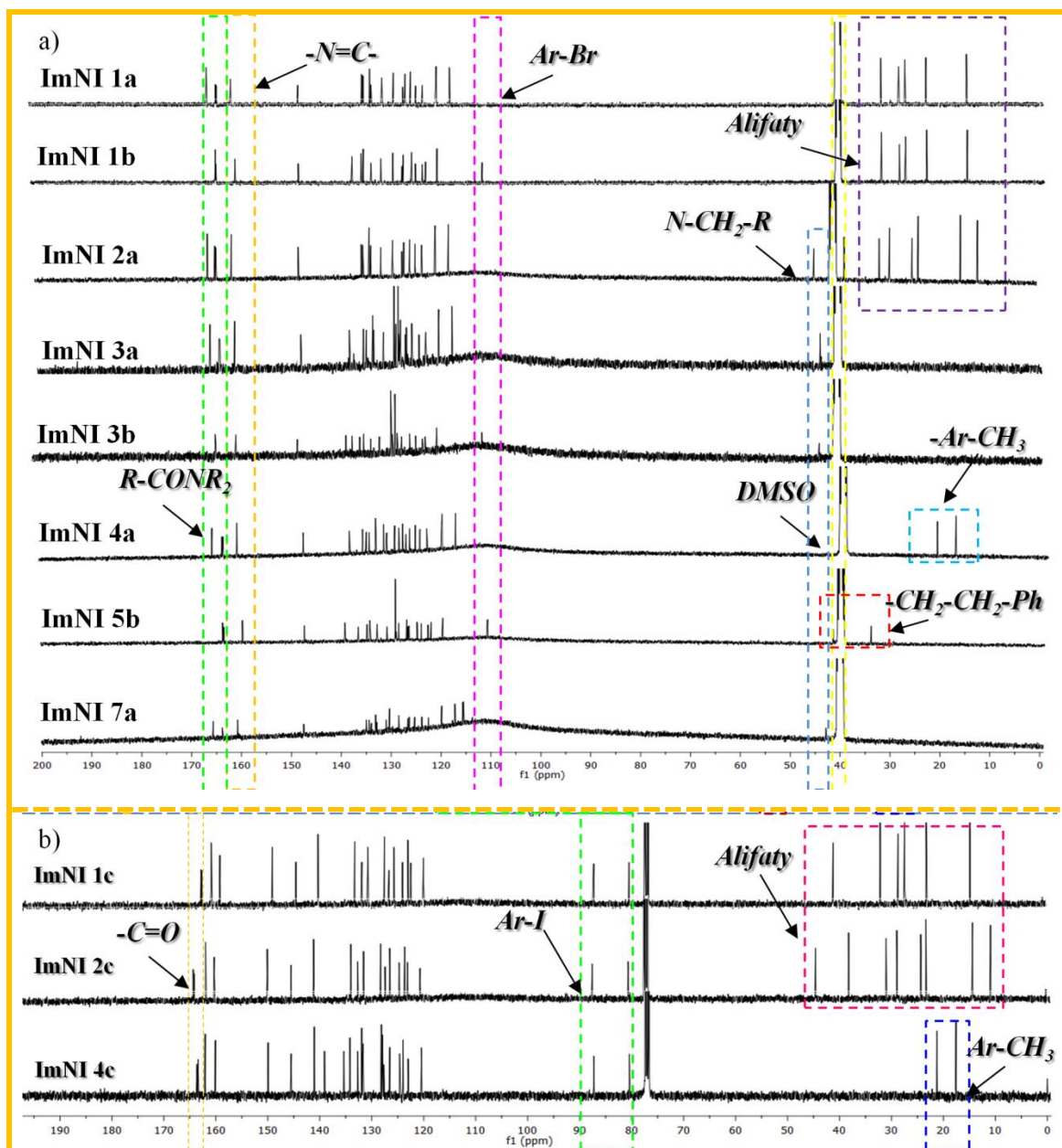
W celu dokładniejszego scharakteryzowania struktury badanych związków przeprowadzono analizę widm 2D. Przykładowe widma COSY i HMQC zarejestrowano dla **ImNI 1b** (Rys. 66). Najbardziej charakterystyczny sygnał dla protonu grupy hydroksylowej (-OH) występuje powyżej 12 ppm. Na podstawie widma HMQC można stwierdzić, iż proton ten nie jest sprzężony z żadnym atomem węgla, natomiast widmo COSY wskazuje na brak jego korelacji z innymi protonami (Rys. 66a). Te informacje są wystarczające aby przypisać go do grupy hydroksylowej. Ponadto wysokie przesunięcia chemiczne wskazują na obecność wiązania wodorowego występującego pomiędzy tym protonem a azotem pochodzącym z grupy iminowej. Z kolei sygnał w postaci singletu przy ok. 9 ppm jest charakterystyczny dla wiązania iminowego [174]. Na widmie HMQC można również zauważyć, że proton pochodzący z grupy iminowej jest sprzężony z atomem węgla przy ok. 160 ppm (Rys. 66b). Niemniej jednak, należy stwierdzić, iż podstawienie grupy 2-hydroksyfenylowej dwoma atomami jodu spowodowało znaczne przesunięcie protonu grupy hydroksylowej (powyżej 14 ppm), co widoczne jest zarówno w przypadku pomiaru wykonanego w deuterowanym DMSO (Rys. 65a) dla **ImNI 5c** jak i CDCl<sub>3</sub> (Rys. 65b). Rysunek 67 przedstawia widma <sup>13</sup>C NMR. Ze względu na słabą rozpuszczalność (zarówno w DMSO jak i CDCl<sub>3</sub>), związków **ImNI: 5a, 5c, 6b, 8b** nie zarejestrowano widm <sup>13</sup>C NMR dla pozostałych związków. Na widmie <sup>13</sup>C NMR występują następujące sygnały w zakresie:

- a) 165,0 – 170,0 ppm dla węgla grupy –RCONR<sub>2</sub> (**ImNI: 1a, 1b, 2a, 3a, 3b, 4a, 5b, 7a**),
- b) 160,0 – 165,0 ppm dla węgla grupy –C=O (**ImNI: 1c, 2c, 4c**),
- c) 160,0 ppm dla węgla grupy –N=C- (**ImNI: 1a, 1b, 2a, 3a, 3b, 4a, 5b, 7a**),
- d) 145,0 – 150,0 ppm dla węgli grupy aromatycznej – C-N (**ImNI: 1a, 1b, 2a, 3a, 3b, 4a, 5b, 7a**),
- e) 110,0 – 115,0 ppm dla węgla grupy Ar-Br (**ImNI: 1b, 3b, 5b**),
- f) 80,0 – 90,0 ppm dla węgli grupy Ar-I (**ImNI: 1c, 2c, 4c**),
- g) 40,0 – 50,0 ppm dla węgli grupy N-CH<sub>2</sub>-R (**ImNI: 2a, 3a, 3b**),
- h) 30,0 – 45,0 ppm dla węgli grupy –CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ph (**ImNI 5b**),
- i) 10,0 – 25,0 ppm dla węgli grupy –Ar-CH<sub>3</sub> (**ImNI 4a, 4c**),
- j) 10,0 – 45,0 ppm dla węgli grupy alifatycznej (**ImNI: 1a, 1b, 1c, 2a, 2c**)



Rysunek 66. Widma korelacyjne dla **ImNI 1b** w DMSO: a) COSY, b) HMQC.

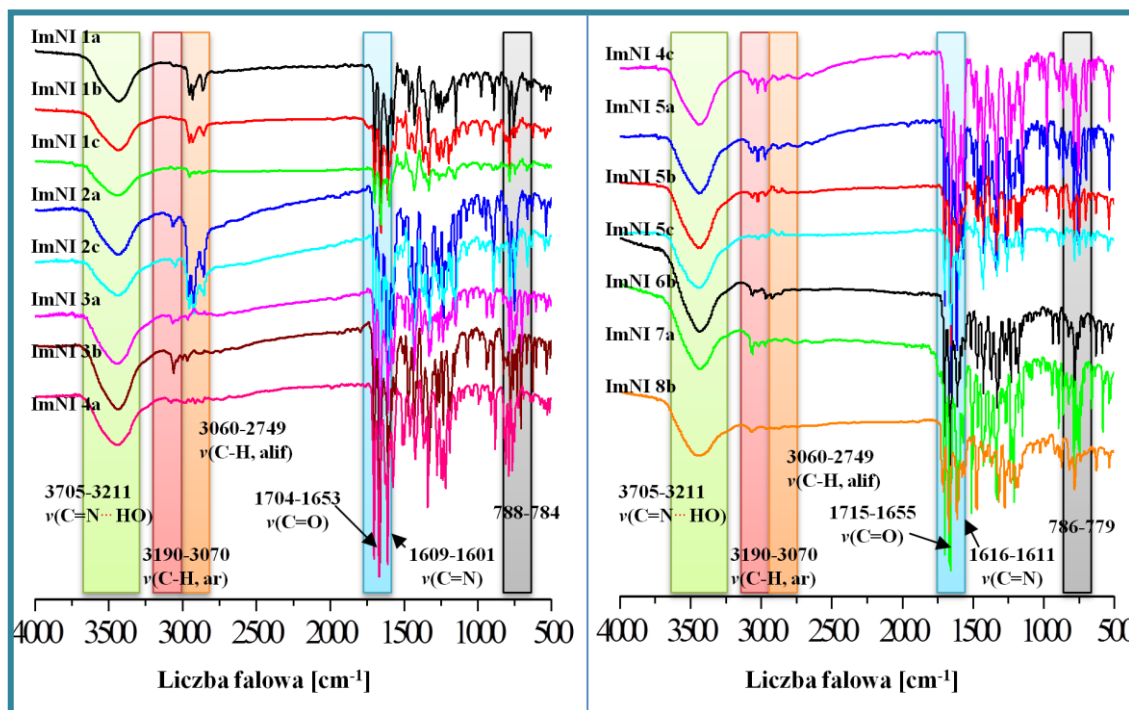
Podsumowując, na widmie  $^{13}\text{C}$  NMR sygnały widoczne poniżej 50 ppm pochodzą od atomów węgla grup alifatycznych, natomiast najdalej przesunięte sygnały (przy około 165 ppm) są charakterystyczne dla węgli występujących w strukturze imidu. Sygnały w zakresie od 110 do 150 ppm są charakterystyczne dla węgli pozostałych pierścieni aromatycznych.



Rysunek 67. Widma  $^{13}\text{C}$  NMR w a) DMSO dla **ImNI**, b)  $\text{CDCl}_3$  dla **ImNI**: 1c, 2c, 4c.

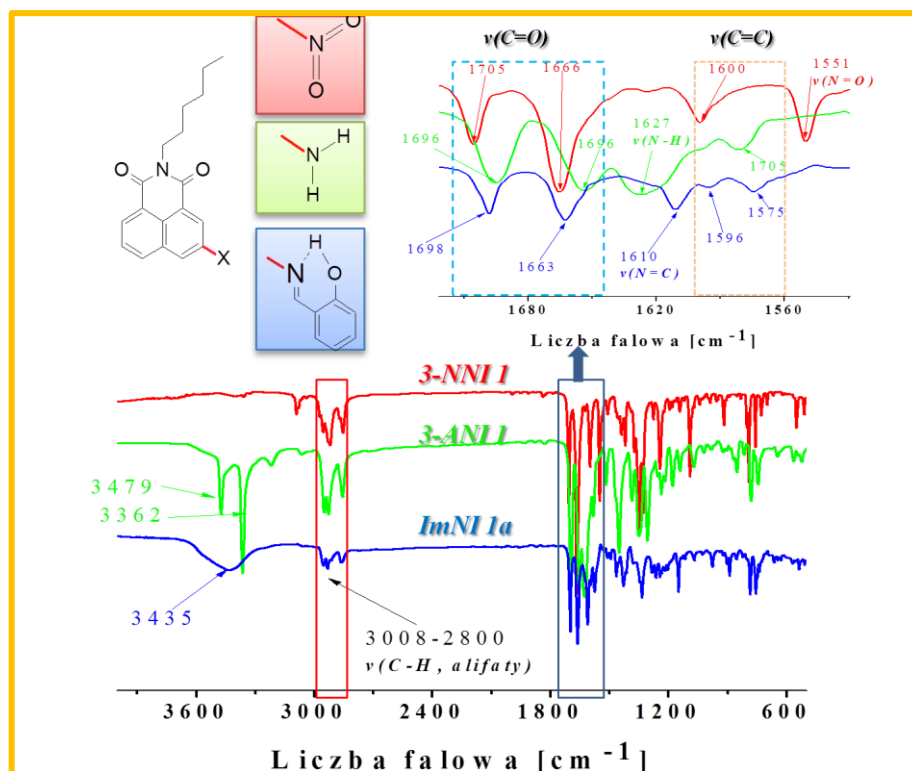
Rysunek 68 przedstawia widma FT-IR dla wszystkich otrzymanych **ImNI**. Na widmie FT-IR występują następujące pasma w zakresie:

- $1616 - 1601\text{ cm}^{-1}$  dla wiązania iminowego,
- $1715 - 1653\text{ cm}^{-1}$  absorpcyjne asymetrycznych i symetrycznych wibracji rozciągających grupy karbonylowe w sześciocząłowej strukturze imidowej,
- $788 - 779\text{ cm}^{-1}$  deformacji w pierścieniu imidowym,
- $3190 - 3070\text{ cm}^{-1}$  rozciągania CH w pierścieniach aromatycznych,
- $3060 - 2749\text{ cm}^{-1}$  wibracji rozciągania CH grup alifatycznych,
- $3705 - 3211\text{ cm}^{-1}$  wiązania wodorowego.



Rysunek 68. Widma FT – IR otrzymanych **ImNI** (KBr).

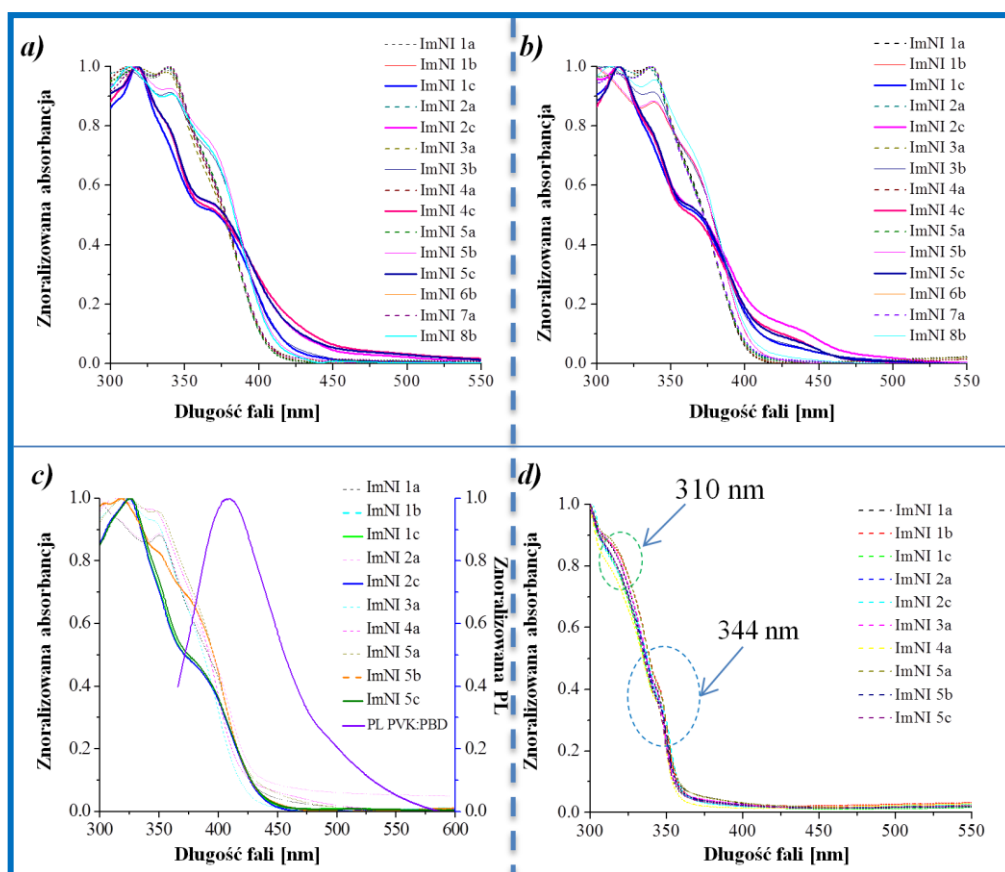
W celu przeanalizowania dokonanych modyfikacji strukturalnych na *Rysunku 69* zestawiono widma FT-IR dla **3-NNI 1**, **3-ANI 1** oraz **ImNI 1a**. Największe zmiany zaobserwować można w paśmie powyżej 3200 cm<sup>-1</sup>, gdzie dla **3-NNI 1** nie ma żadnego sygnału, natomiast w wyniku redukcji grupy nitrowej otrzymujemy sygnał pochodzący od grupy aminowej (3479, 3362 cm<sup>-1</sup>). Z kolei po kondensacji z 2-hydroksybenzaldehydem, pasmo to zanika i tworzy się nowe, charakterystyczne dla wiązania wodorowego (3435 cm<sup>-1</sup>). Ponadto widoczne są zmiany również w zakresie od 1550 do 1630 cm<sup>-1</sup>. Dla **3-NNI 1** widnieje sygnał pochodzący od grupy nitrowej (1551 cm<sup>-1</sup>), po czym w wyniku jej redukcji zanika i powstaje nowy przy 1627 cm<sup>-1</sup>, odpowiadający grupie aminowej. Po kondensacji otrzymujemy z kolei sygnał przy 1610 cm<sup>-1</sup>, charakterystyczny dla utworzonego wiązania iminowego.



Rysunek 69. Nałożone widma FT - IR 3-NNI 1, 3-ANI 1, ImNI 1a.

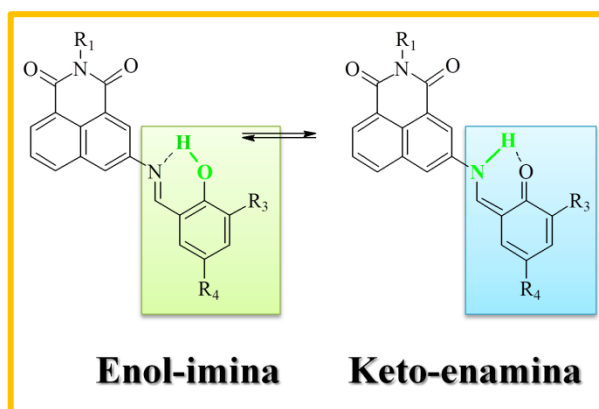
### 3. 3. 5. Właściwości optyczne ImNI

Pomiary absorpcji (UV-Vis) i fotoluminescencji (PL) dla **ImNI** przeprowadzono w rozpuszczalnikach o różnej polarności, takich jak dichlorometan (DCM,  $\epsilon = 8,9$ ) oraz acetonitryl (ACN,  $\epsilon = 35,94$ ). Ponadto, dla 10 związków, które otrzymano z wysoką wydajnością reakcji, tj. **ImNI: 1a, 1b, 1c, 2a, 2c, 3a, 4a, 5a, 5b, 5c** wykonano badania w ciele stałym w postaci warstw i blend z PVK:PBD (1:1) osadzonych na podłożu szklanym. W Tabeli 21 zestawiono wyniki pomiarów spektroskopowych UV-Vis i PL, natomiast na Rysunku 70 zaprezentowano widma absorpcyjne związków w roztworze oraz ciele stałym.



Rysunek 70. Widma absorpcji dla **ImNI** w roztworze a) dichlorometanu i acetonitrylu b) w postaci warstw z **ImNI** c) oraz d) w postaci blend z PVK:PBD (1:1) o 2% zawartości wagowej **ImNI**.

Analizując otrzymane widma UV-Vis w roztworze (*Rys. 70a i b*) zauważono, że podstawnik w części imidowej ( $R_1$ ) nie wpływa na właściwości absorpcyjne związków, w przeciwieństwie do pochodnej 2-hydroksyfenylowej. Zmiany te mogą być spowodowane tautomerią enolowo-ketonową [315], determinowaną przez atomy takie jak -H, -Br lub -I ( $R_3, R_4$ ) (*Rys. 71*).



Rysunek 71. Równowaga enolowo-ketonowa **ImNI**.



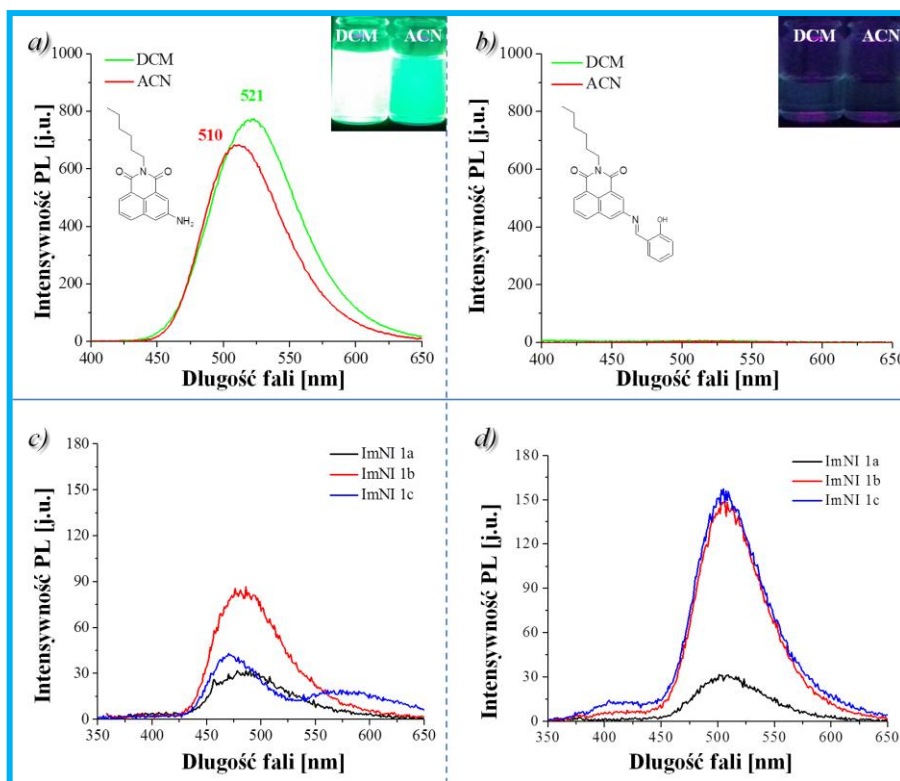
Związki, które nie posiadają podstawnika elektrono-akceptorowego (**ImNI: 1a, 2a, 3a, 4a, 5a, 7a**) wykazują szerokie pasmo absorpcji z dwoma widocznymi maksimumami (ok.  $\lambda_{\text{max}} = 315$  oraz 340 nm).

Tabela 21. Parametry spektroskopowe UV-Vis i PL w roztworze i ciele stałym dla **ImNI**.

Medium	Symbol	UV-Vis	PL	Symbol	UV-Vis	PL
		$\lambda_{\text{maks}} [\text{nm}]$	$\lambda_{\text{em}} [\text{nm}]$		$\lambda_{\text{maks}} [\text{nm}]$	$\lambda_{\text{em}} [\text{nm}]$
DCM <sup>a</sup>	ImNI 1a	315, 340	487	ImNI 4c	318, 377 <sup>ug</sup>	485
ACN <sup>a</sup>		337, 367 <sup>ug</sup>	505		315, 372 <sup>ug</sup>	505
Warstwa		350, 398 <sup>ug</sup>	460 <sup>ug</sup> , 540		-	-
Ble. PVK:PBD <sup>b</sup>		*	380, 390, 490 <sup>ug</sup>		-	-
DCM <sup>a</sup>	ImNI 1b	314, 340, 372 <sup>ug</sup>	483	ImNI 5a	315, 340	520
ACN <sup>a</sup>		340, 370 <sup>ug</sup>	407, 505		314, 336	513
Warstwa		323, 380 <sup>ug</sup>	553, 590 <sup>ug</sup>		320, 350 <sup>ug</sup>	464, 540
Ble. PVK:PBD <sup>b</sup>		*	390, 475 <sup>ug</sup>		*	380, 390, 489 <sup>ug</sup>
DCM <sup>a</sup>	ImNI 1c	318, 374 <sup>ug</sup>	470, 580	ImNI 5b	314, 340, 372 <sup>ug</sup>	483
ACN <sup>a</sup>		315, 370 <sup>ug</sup>	407, 505		340, 370 <sup>ug</sup>	505
Warstwa		323, 390 <sup>ug</sup>	413, 457 <sup>ug</sup> , 583		317, 383 <sup>ug</sup>	380, 544
Ble. PVK:PBD <sup>b</sup>		*	388, 495 <sup>ug</sup>		*	380, 390, 487 <sup>ug</sup>
DCM <sup>a</sup>	ImNI 2a	315, 340,	513	ImNI 5c	318, 340 <sup>ug</sup> , 375 <sup>ug</sup>	490
ACN <sup>a</sup>		312, 335, 365 <sup>ug</sup>	511		316, 340 <sup>ug</sup> , 372 <sup>ug</sup>	513
Warstwa		345, 390 <sup>ug</sup>	530 <sup>ug</sup>		326, 388 <sup>ug</sup>	583
Ble. PVK:PBD <sup>b</sup>		*	380, 490		*	382, 495 <sup>ug</sup>
DCM <sup>a</sup>	ImNI 2c	318, 374 <sup>ug</sup>	460, 580	ImNI 6b	312, 342, 372 <sup>ug</sup>	520
ACN <sup>a</sup>		315, 370 <sup>ug</sup>	502		309, 340, 370 <sup>ug</sup>	515
Warstwa		324, 390 <sup>ug</sup>	436, 465 <sup>ug</sup> , 574		-	-
Ble. PVK:PBD <sup>b</sup>		*	380, 390, 494 <sup>ug</sup>		-	-
DCM <sup>a</sup>	ImNI 3a	315, 340	525	ImNI 7a	315, 340	520
ACN <sup>a</sup>		340, 372 <sup>ug</sup>	515		314, 340	515
Warstwa		320, 350 <sup>ug</sup>	406 <sup>ug</sup> , 460 <sup>ug</sup> , 537		-	-
Ble. PVK:PBD <sup>b</sup>		*	380, 390, 477		-	-
DCM <sup>a</sup>	ImNI 3b	313, 340, 372 <sup>ug</sup>	488	ImNI 8b	312, 342, 372 <sup>ug</sup>	520
ACN <sup>a</sup>		308, 340, 368 <sup>ug</sup>	508		309, 340, 370 <sup>ug</sup>	515
Warstwa		-	-		-	-
Ble. PVK:PBD <sup>b</sup>		-	-		-	-
DCM <sup>a</sup>	ImNI 4a	313, 338	520			
ACN <sup>a</sup>		338, 368 <sup>ug</sup>	515			
Warstwa		340, 370 <sup>ug</sup>	563			
Ble. PVK:PBD <sup>b</sup>		-	385, 480			

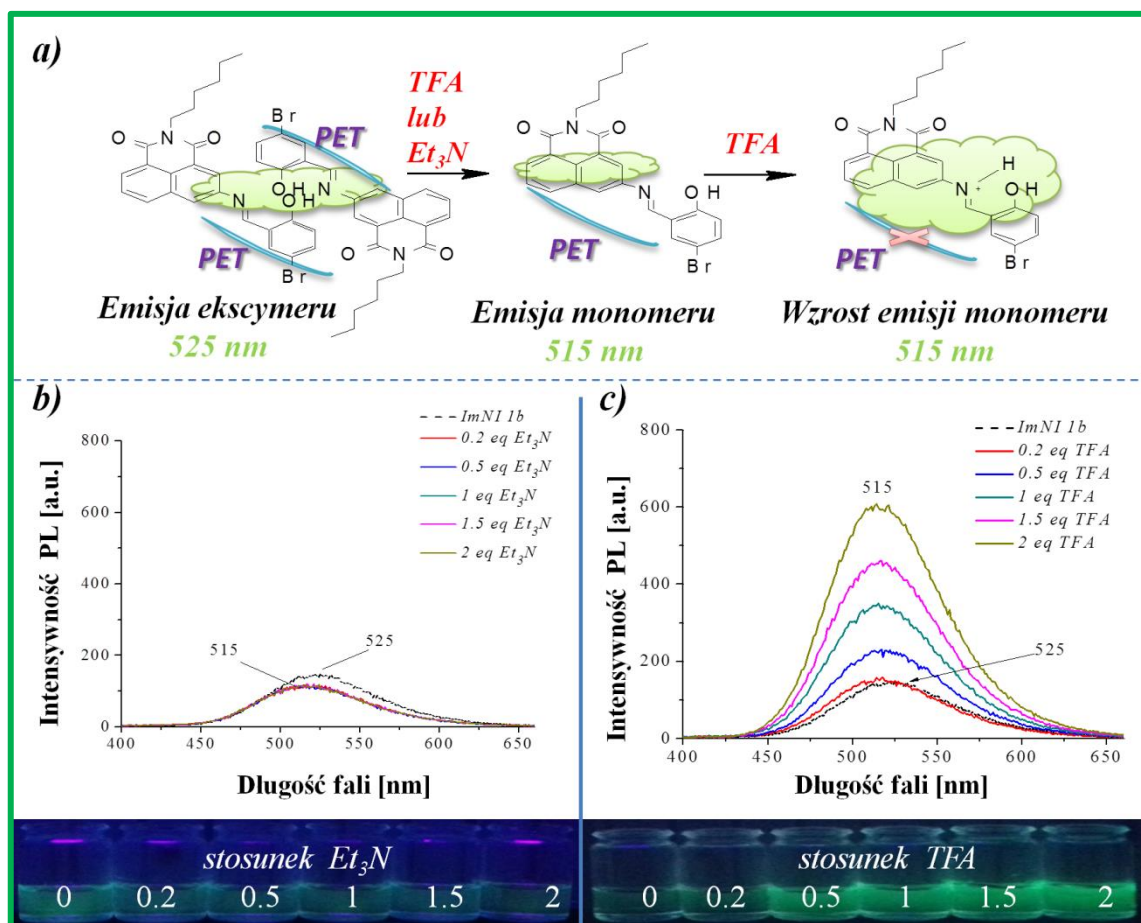
$\lambda_{\text{em}}$  – długość fali w maksimum pasma emisji promieniowania UV-Vis [nm];  $\lambda_{\text{maks}}$  – długość fali w maksimum pasma absorpcji promieniowania UV-Vis [nm], <sup>a</sup>stała dielektryczna: dichlorometan (DCM)  $\delta = 8,9$ , acetonitryl (ACN)  $\delta = 35,94$ ; <sup>b</sup>blenda PVK:PBD 2%; <sup>ug</sup> – ugięcie, \*dwa ugięcia przy 310 i 344 nm, charakterystyczne dla matrycy PVK:PBD (*Rys. 69d*)

W przypadku iminonaftalimidów zawierających atom bromu (**ImNI**: **1b**, **3b**, **5b**, **6b**, **8b**) dodatkowo widoczne jest ugięcie pasma przy ok. 370 nm. Natomiast dla pochodnych podstawionych jodem (**ImNI**: **1c**, **2c**, **4c**, **5c**) zarejestrowano pasmo absorpcji z jednym maksimum przy ok. 315 nm oraz ugięcie pasma przy ok. 370 nm. Zaobserwowane zmiany spowodowane są obecnością podstawników elektronoakceptorowych (-Br, -I), które poprzez wyciąganie elektronów z pierścienia mogą stabilizować tworzenie się ketoenaminy. Widma absorpcji warstw wykazują podobną zależność jak w roztworze, natomiast we wszystkich blendach z PVK:PBD o 2% zawartości wagowej **ImNI**, widoczna jest tylko absorpcja matrycy jako ugięcie pasma przy 310 i 344 nm (*Rys. 70d*). Obecność jednostki, zdolnej do wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia protonu w strukturze związku umożliwia zajście procesu ESIPT lub GSIPT. W takim przypadku wpływ na emisję mogą mieć zarówno podstawniki ( $R_1$  i  $R_2$ , *Rys. 64*), jak również środowisko [314, 317, 318]. Na *Rysunku 72c* i *d* przedstawiono widma emisji dla **ImNI**: **1a**, **1b**, **1c** w roztworze dichlorometanu oraz acetonitrylu.



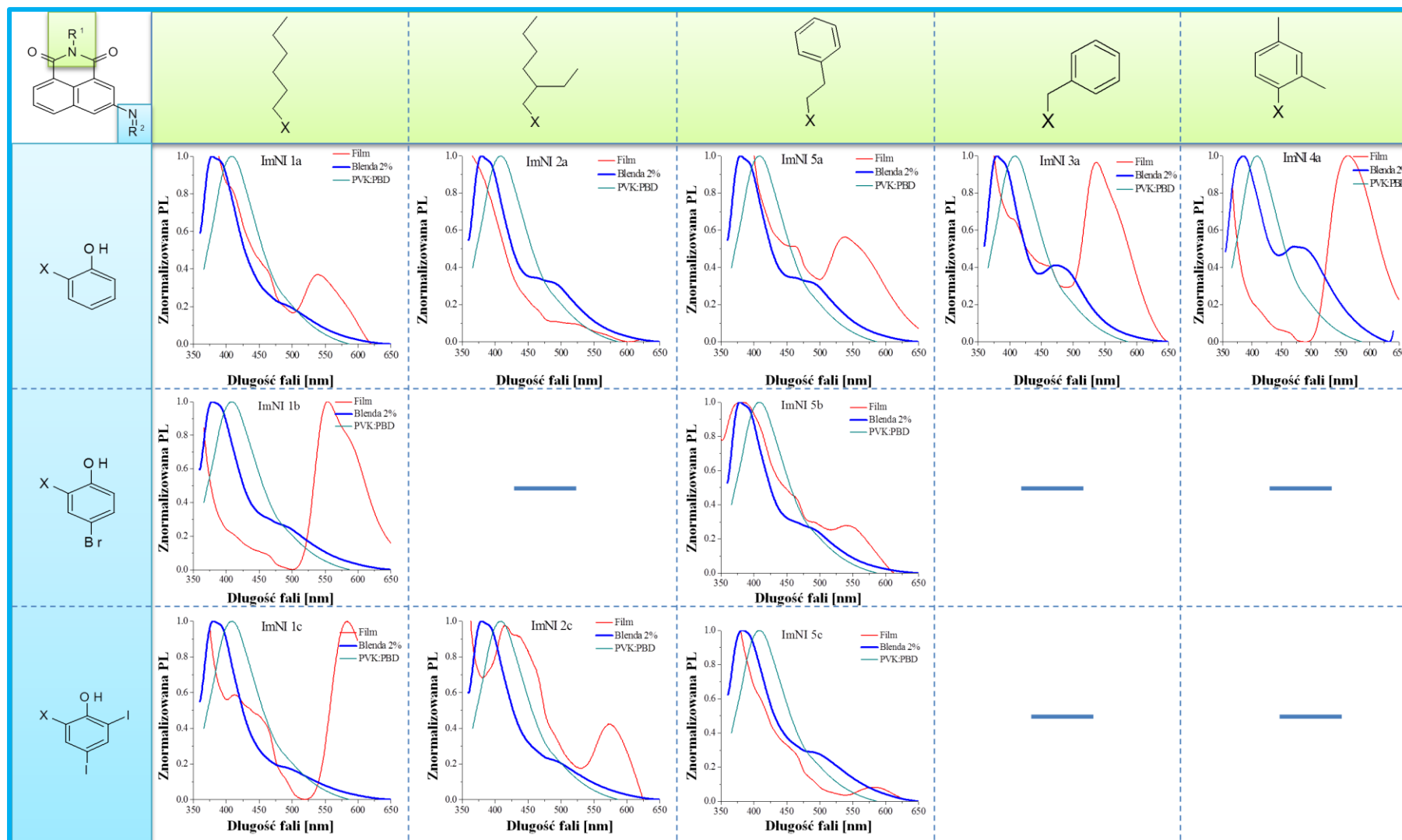
Rysunek 72. Porównanie właściwości emisyjnych w dichlorometanie (DCM) i acetonitrylu (ACN) pomiędzy: a) **3-ANI 1** a b) **ImNI 1a**, oraz właściwości emisyjne **ImNI**: **1a**, **1b**, **1c** w: c) DCM, d) ACN. Stężenie badanych związków wynosiło  $10^{-5}$  mol/dm<sup>3</sup>, pomiar wykonano przy czułości detektora wynoszącej 500V, zdjęcia wykonane pod lampą UV przy wzbudzeniu 365 nm.

Zauważono, że związek **ImNI 1a**, który nie posiada atomu elektrono-akceptorowego, wykazuje podobną emisję w obydwu rozpuszczalnikach, ponadto widoczne jest batochromowe przesunięcie pasma z 487 nm w DCM do 511 nm w ACN. Natomiast obecność –Br oraz –I w strukturze pozostałych związków (**ImNI: 1b, 1c**) powoduje zróżnicowane efekty emisji. Otrzymane **ImNI** wykazywały znacznie niższą intensywność emisji w porównaniu do **3-ANI**, co jest związane z fotoindukowanym transferem elektronów (PET) (Rys. 71a i b) [319, 320]. Występowanie procesu PET potwierdzają również badania dotyczące wpływu dodatku zasady (trietyloaminy –  $\text{Et}_3\text{N}$ ), a także kwasu (kwasu trifluorooctowego – TFA) na właściwości optyczne w roztworze chloroformu. Efekt ten związany jest z protonowaniem wiązania iminowego (poprzez kwas), który hamuje proces fotoindukowanego transferu elektronów (PET), powodując tym samym wzrost intensywności emisji (Rys. 73c)[315]. Dodatek kwasu bądź zasady spowodował przesunięcie emisji z 525 nm na 515 nm, co może świadczyć o tym, że związki te tworzą ekscymery (Rys. 73a) [321].



Rysunek 73. Właściwości emisyjne **ImNI 1b**: a) proponowany mechanizm, b) zmiany emisji po dodaniu  $\text{Et}_3\text{N}$ , c) zmiany emisji po dodaniu TFA.

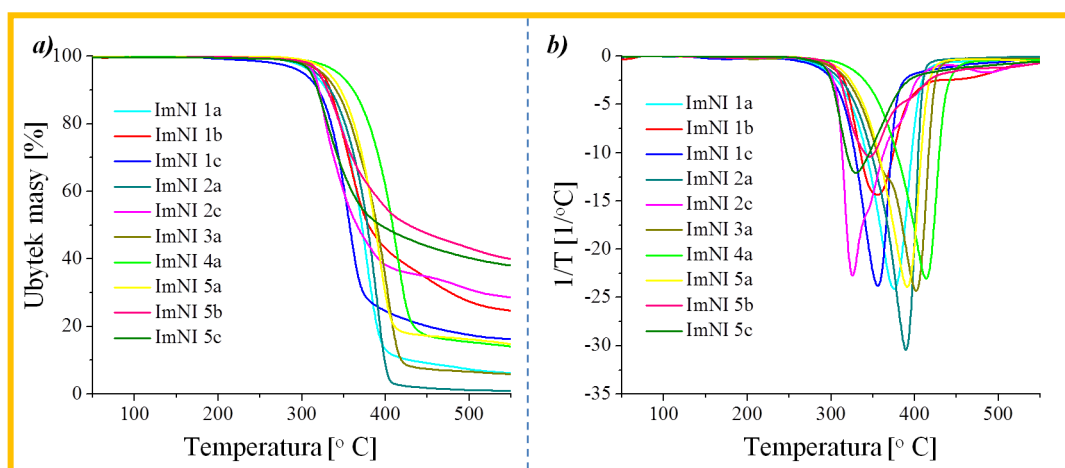
Badania optyczne w ciele stałym (w postaci warstw oraz blend) pozwalają określić zdolność transferu energii pomiędzy badanym związkiem (pełniącym rolę „gościa”) a matrycą PVK:PBD (pełniącą rolę „gospodarza”). Transfer ten może mieć miejsce, gdy pasmo emisji gospodarza pokrywa się z pasmem absorpcji gościa [322, 323]. Na *Rysunku 74* zestawiono widma absorpcji warstw z **ImNI** oraz emisji PVK:PBD, gdzie dla badanej serii **ImNI** nie zaobserwowano wystarczającego nakładania się pasm. Ponadto, widoczna jest obecność emisji matrycy PVK:PBD (przy około  $\lambda_{em}=410$  nm), co również wskazuje na brak całkowitego transferu energii pomiędzy gospodarzem a gościem **ImNI** (*Rys. 74*). Zauważono, że zmiana podstawnika  $R_1$  z alifatycznego (*Rys. 74*,  $R_1$ : 1, 2) na aryłowy (*Rys. 74*,  $R_1$ : 3, 4, 5) spowodowała powstanie drugiego pasma emisji w zakresie 450 - 600 nm, wskazując na efektywniejszy transfer energii dla tych związków (*Rys. 74*,  $R_1$ : 3, 4, 5). W celu dokładniejszego sprecyzowania powyższego założenia konieczne jest wykonanie bardziej szczegółowych badań.



Rysunek 74. Zestawienie widm UV-Vis i PL w ciele stałym w postaci blend z PVK:PBD:ImNI (1:1:2% ImNI), dla **ImNI**: 1a, 1b, 1c, 2a, 2c, 3a, 4a, 5a, 5b, 5c.

### 3. 3. 6. Właściwości termiczne ImNI

Stabilność termiczna nowych pochodnych **ImNI** jest istotna ze względu na możliwość ich wykorzystania jako warstw aktywnych w strukturze diod OLED. Bardzo ważne jest, aby podczas pracy tego urządzenia, gdzie generuje się ciepło Joula, badany związek nie ulegał przejściom fazowym ( $T_k$ ,  $T_m$ ) oraz przejściom szklistym ( $T_g$ ), jak również nie rozkładał się. Badania stabilności termicznej wykonano dla związków **ImNI**: **1a**, **1b**, **1c**, **2a**, **2c**, **3a**, **4a**, **5a**, **5b**, **5c**. Próbkę poddano analizie termogravimetrycznej (TGA) oraz skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC). Ubytek masy rejestrowano podczas dynamicznego ogrzewania próbki w atmosferze gazu obojętnego ( $N_2$ ) w zakresie 30 - 600 °C. Temperatury 5 % i 10 % ubytku masy ( $T_{5\%}$ ,  $T_{10\%}$ ) odczytano na podstawie otrzymanych termogramów i przyjmowano je jako początek rozkładu termicznego. W Tabeli 22 zestawiono szczegółowe dane termiczne TG, DTG, DSC dla badanych związków.



Rysunek 75. a) Krzywe termogravimetryczne (TGA) oraz b) krzywe różniczkowe (DTG) badanych **ImNI**.

Na Rysunku 75 przedstawiono krzywe termogravimetryczne (TGA) oraz różniczkowe DTG dla otrzymanych **ImNI**. Można zauważyć, iż wszystkie zbadane związki wykazują wysoką stabilność termiczną ( $T_{5\%}$  powyżej 300 °C). Ponadto, charakteryzują się one jednostopniowym rozkładem termicznym. Otrzymane **ImNI** wykazują charakter krystaliczny z  $T_f$  w pierwszym cyklu grzania w zakresie 99 – 270 °C. W drugim cyklu grzania temperatura zeszklenia ( $T_g$ ) wszystkich związków mieściła się w zakresie 19 –

110 °C, gdzie najwyższą wartość uzyskano dla **ImNI: 4a** (z grupą benzyłową w części imidowej). Z kolei związki zawierające w obrębie imidu podstawniki alifatyczne, tj. **ImNI: 1a, 2a** wykazały niższe  $T_g$ . Natomiast dla **ImNI: 1a, 1c, 2a, 3a**, podczas drugiego grzania nie zarejestrowano żadnych przemian fazowych, w przeciwieństwie do pozostałych, które po przejściu w stan szklisty krystalizowały, a następnie ponownie się topiły (*Tab. 22, Rys. 76*).

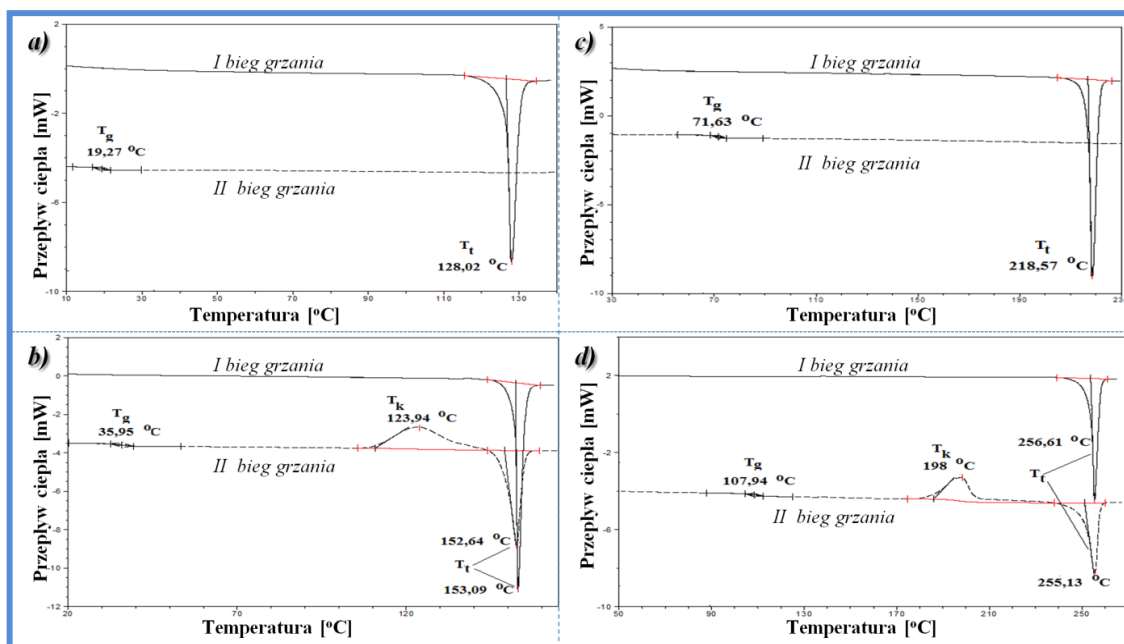
Tabela 22. Właściwości termiczne **ImNI**.

SYMBOL	TGA			DSC			
	$T_{5\%}$ [°C]	$T_{10\%}$ [°C]	$T_{maks}$ [°C]	I bieg	II bieg		
				$T_t$ [°C]	$T_g$ [°C]	$T_k$ [°C]	$T_t$ [°C]
<b>ImNI 1a</b>	312	328	375	128	19	b	b
<b>ImNI 1b</b>	322	332	357	153	36	124	153
<b>ImNI 1c</b>	300	319	357	196	75	b	b
<b>ImNI 2a</b>	317	333	389	99	19	b	b
<b>ImNI 2c</b>	315	321	324	189	71	182	194
<b>ImNI 3a</b>	325	339	400	219	72	b	b
<b>ImNI 4a</b>	341	362	414	270	110	195	245
<b>ImNI 5a</b>	332	349	391	194	57	125	193
<b>ImNI 5b</b>	321	331	345	202	72	180	203
<b>ImNI 5c</b>	310	321	325	257	108	198	255

$T_{5\%}$  temperatura 5% ubytku masy,  $T_{10\%}$  temperatura 10% ubytku masy,  $T_{maks}$  temperatura maksimum rozkładu wyznaczona z krzywej DTG,  $T_t$  - temperatura topnienia,  $T_g$  -temperatura zeszklenia,  $T_k$  –zimna krystalizacja, **b** – nie wykryto

**ImNI 4a** posiadający w części imidowej grupę aryłową wykazywał w wyższych temperaturach zarówno przejścia fazowe jak i szkliste. Analizując otrzymane wyniki dla pochodnych **ImNI: 1a, 1b, 1c** oraz **ImNI: 5a, 5b, 5c** można zauważyć, że podstawnik elektrono-akceptorowy (-Br, -I) w pierścieniu 2-hydroksyfenylowym ma wpływ na właściwości termiczne związku (*Tab. 22*).





Rysunek 76. Termogramy DSC dla związków: a) **ImNI 1a**, b) **ImNI 1b**, c) **ImNI 3a**, d) **ImNI 5c**.

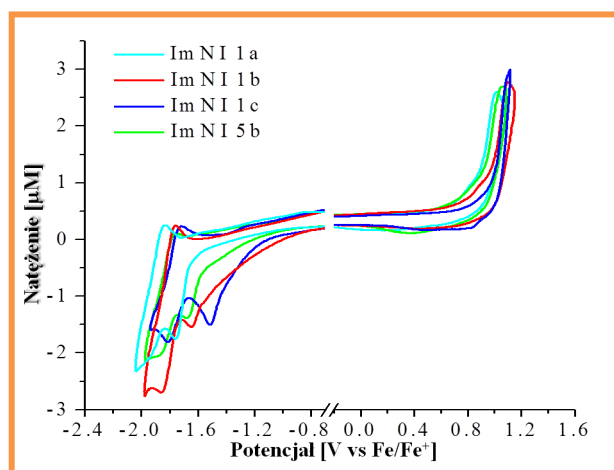
Spośród badanych, związki zawierające jod, charakteryzują się najwyższą temperaturą topnienia ( $T_m$ ), zeszklenia ( $T_g$ ) i krystalizacji ( $T_c$ ). Zatem obecność atomów –I oraz –Br w porównaniu do niepodstawionego pierścienia 2-hydroksyfenylowego, powoduje podwyższenie temperatur tych przejść fazowych (Rys. 76). Jest to korzystne w przypadku projektowania struktur chemicznych związków o potencjalnym zastosowaniu w organicznej elektronice. Wpływ podstawnika elektrono-akceptorowego na właściwości termiczne przypuszczalnie może być związany z tworzeniem się formy keto-enaminy (Rys. 71), której obecność wyjaśniałaby zaobserwowane prawidłowości [315].

### 3. 3. 7. Właściwości elektrochemiczne ImNI

Woltamperometria cykliczna pozwala na określenie potencjału jonizacji (IP) oraz powinowactwa elektronowego (EA), które można skorelować z energią poziomów HOMO i LUMO. Określenie poziomów HOMO oraz LUMO jest kluczowe w przypadku wykorzystania badanych materiałów dla potrzeb organicznej elektroniki. Wyznaczono potencjały pierwszego procesu utleniania oraz redukcji odnosząc otrzymane wyniki względem ferrocenu ( $Fc/Fc^+$ ) stosowanego jako standard wewnętrzny [6]. Właściwości redoks **ImNI** określono na podstawie dwuetapowego



eksperymentu, a mianowicie w pierwszej kolejności przeprowadzono proces utleniania, a następnie proces redukcji. Badania wykazały, że wszystkie pochodne **ImNI** zawierające różne podstawniki w pozycji 3-pierścienia naftalenowego ulegają procesowi zarówno redukcji jak i utleniania (są elektroaktywne w zakresie potencjału anodowego, jak i katodowego). Na *Rysunku 77* przedstawiono reprezentatywne woltamogramy dla **ImNI: 1a, 1b, 1c, 5b**.



Rysunek 77. Woltamogramy CV procesu utleniania i redukcji dla związków **ImNI 1a, 1b, 1c, 5b** (pracująca elektroda węglowa;  $v = 100 \text{ mV/s}$ ;  $0,1\text{M Bu}_4\text{NPF}_6$  w DCM).

W *Tabeli 23* zestawiono wartości potencjałów pierwszego procesu utleniania ( $E_{\text{utl(onset)}}$ ) i redukcji ( $E_{\text{red(onset)}}$ ). Na ich podstawie obliczono potencjał jonizacji (IP), powinowactwo elektronowe (EA) oraz przerwę energetyczną ( $E_g$ ), gdzie przerwa energetyczna została obliczona jako różnica IP i EA.

Tabela 23. Potencjały utleniania i redukcji wybranych **ImNI** i obliczone na ich podstawie IP i EA oraz wartości przerwy energetycznej.

SYMBOL	$E_{\text{utl(onset)}}^a$ [V]	$E_{\text{utl}}^b$ [V]	IP <sup>c</sup> [eV]	$E_{\text{red(onset)}}^d$ [V]	$E_{\text{red}}^e$ [V]	EA <sup>f</sup> [eV]	$E_g^g$ [eV]
<b>ImNI 1a</b>	0,87	1,02	-5,97	-1,64	-1,76	-3,46	2,51
<b>ImNI 1b</b>	0,96	1,10	-6,06	-1,45	-1,64	-3,65	2,41
<b>ImNI 1c</b>	0,99	1,10	-6,09	-1,33	-1,51	-3,77	2,32
<b>ImNI 2a</b>	0,92	1,08	-6,02	-1,61	-1,71	-3,49	2,53
<b>ImNI 2c</b>	0,97	1,07	-6,07	-1,35	-1,53	-3,75	2,32
<b>ImNI 3a</b>	0,98	1,11	-6,08	-1,52	-1,62	-3,58	2,50
<b>ImNI 4a</b>	0,95	1,09	-6,05	-1,56	-1,67	-3,54	2,51
<b>ImNI 5a</b>	0,90	1,04	-6,00	-1,63	-1,71	-3,47	2,53
<b>ImNI 5b</b>	0,90	1,06	-6,00	-1,54	-1,68	-3,56	2,44
<b>ImNI 5c</b>	0,99	1,09	-6,09	-1,40	-1,53	-3,70	2,39

<sup>a</sup> $E_{\text{utl(onset)}}$  - początkowy potencjał utleniania; <sup>b</sup> $E_{\text{utl}}$  - potencjał utleniania; <sup>c</sup>IP – potencjał jonizacji obliczony jako:  $E_{\text{utl(onset)}} + 5,1$ ; <sup>d</sup> $E_{\text{red(onset)}}$  - początkowy potencjał redukcji; <sup>e</sup> $E_{\text{red}}$  - potencjał redukcji; <sup>f</sup>EA – powinowactwo elektronowe obliczone jako:  $E_{\text{red(onset)}} + 5,1$ ; <sup>g</sup> $E_g$  – szacowana przerwa energetyczna (IP – EA).

Badane cząsteczki zawierają dwa elementy elektrono-akceptorowe w swojej budowie tj. wiązanie iminowe ( $-\text{CH}=\text{N}-$ ) oraz 1,8-naftalimid. Pierwsze piki redukcyjne zarejestrowano w zakresie od -1,76 do -1,51 (*Tab. 23*), co może świadczyć o redukcji wiązania iminowego [137]. Natomiast drugi proces redukcji zachodził przy większym potencjale i związany był z redukcją 1,8-naftalimidu. Pierwszy proces redukcji **ImNI** zarejestrowano jako nieodwracalny, natomiast drugi jako quasi-odwracalny. Potencjał jonizacji otrzymano w zakresie od -5,97 do -6,09 eV z najniższą wartością dla **ImNI 1c** i **ImNI 5c**. Powinowactwo elektronowe mieściło się w zakresie 3,77 – -3,46 eV gdzie najwyższą wartość otrzymano dla **ImNI 1a**. Zaobserwowano, że podstawniki znajdujące się zarówno w obrębie N-imidu, jak i pozycji 3 pierścienia naftalenowego mają wpływ na wartość IP i EA. Większe zmiany odnotowano w przypadku powinowacta elektronowego, ponieważ wartość EA zmienia się w zakresie 0,31 eV, podczas gdy IP oscyluje w obrębie 0,12 eV. Podobny efekt wykazano w przypadku azometin z 1,8-naftalimidem, opisanych w publikacji [6]. Obecność podstawników alkilowych lub fenylowych (aromatycznych) przyczynia się do powstawania układów bogatszych w elektrony w porównaniu z niepodstawionym naftalimidem. Podstawniki halogenowe posiadają wysoką elektroujemność i związane z pierścieniem aromatycznym wywierają efekt wyciągania elektronów. Zatem obserwowane zależności elektrochemiczne są wynikiem działania obu efektów jednocześnie. Biorąc pod uwagę przerwy energetyczne, najniższe wartości (od 2,32 do 2,39 eV) oszacowano w przypadku związków podstawionych jodem, tj. **ImNI: 1c, 2c, 5c**. Spowodowane jest to niskim powinowactwem elektronowym. Dodatkowo, obserwuje się dość duży wpływ grup alkilowych podstawionych w części imidowej. Zaobserwowano, że wartości przerw energetycznych ( $E_g$ ) mieszczą się w zakresie 2,32 – 2,53 eV i są zbliżone w przypadku grupy związków posiadających te same podstawniki w pozycji 3- pierścienia naftalenowego, natomiast maleją w kolejności  $-\text{OH}$ ,  $< -\text{Br}$   $< -\text{I}$ . Porównując wyniki dla **ImNI 1c** oraz **ImNI 1a** można stwierdzić, że brak atomów jodu w strukturze powoduje jednocześnie spadek wartości IP i wzrost EA. W rezultacie zaobserwowana wartość  $E_g$  znacząco wzrosła z 2,32 eV do 2,51 eV. Związki zawierające brom, czy jod, tj. **ImNI: 1b, 1c, 2c, 5b, 5c**, mają mniejsze przerwy energetyczne niż pozostałe **ImNI: 1a, 2a, 3a, 4a, 5a**. Atomy halogenowe występujące w poszczególnych **ImNI** zdecydowanie podwyższają wartość potencjału redukcji w porównaniu do pochodnych pozbawionych tego typu pierwiastków. Wartość  $E_g$  dla

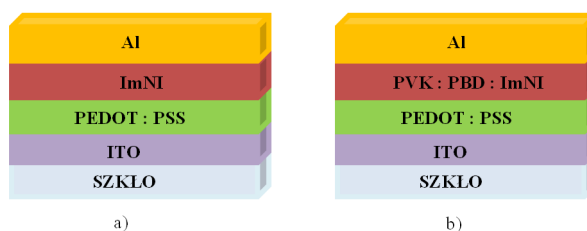
wszystkich badanych **ImNI** wynosiła poniżej 3 eV. Należy wspomnieć, że małe przerwy energetyczne, są pożądane w przypadku związków dedykowanych organicznej elektronice [324].

### 3. 3. 8. Właściwości elektroluminescencyjne **ImNI**

Przeprowadzone badania stabilności termicznej, optyczne oraz elektrochemiczne pozwoliły na wytypowanie odpowiednich **ImNI** pod kątem zastosowania ich jako warstwy aktywnej lub jej komponentu w elektroluminescencyjnych diodach organicznych (OLED). Badane związki charakteryzowały się wysokimi wartościami 5 % ubytku masy (powyżej 300 °C). Zaobserwowano również niecałkowite pokrywanie się pasm absorpcji związków (**ImNI**) z pasmem emisji matrycy PVK:PBD, co świadczy o niekompletnym transferze energii. Niemniej jednak, najefektywniejszy transfer energii zauważono w przypadku **ImNI**: **3a**, **4a** (Rys. 74). Zdolność do elektroluminescencji (EL) otrzymanych związków określano przygotowując diody o budowie warstwowej:

a) ITO/PEDOT:PSS/**ImNI**/Al

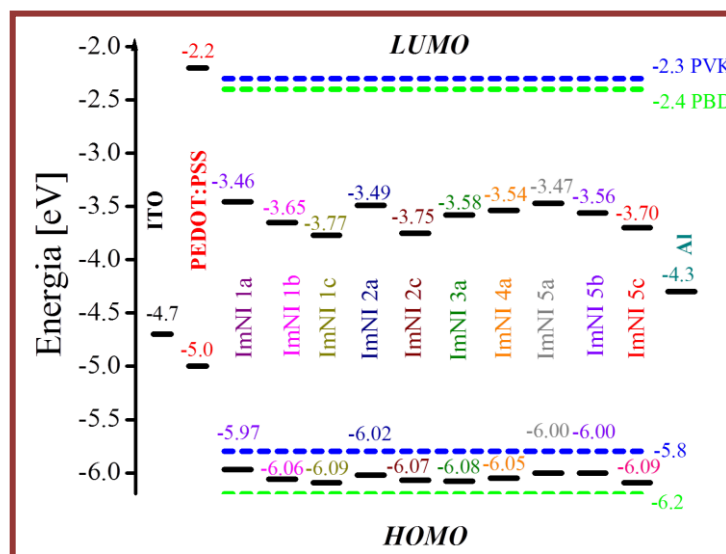
b) ITO/PEDOT:PSS/PVK:PBD:**ImNI**(1:1:2 lub 15% wag.)/Al (Rys. 78).



Rysunek 78. Struktura diod OLED, w których warstwę aktywną stanowią:  
a) **ImNI** b) PVK:PBD:**ImNI**(1:1:2 lub 15% wag.).

Na *Rysunku 79* zestawiono wartości energii orbitali HOMO oraz LUMO badanych związków **ImNI** wraz z poziomami energii PEDOT:PSS, PVK, PBD oraz prac wyjścia elektrod. Energie orbitali LUMO wszystkich związków znajdowały się poniżej poziomu orbitali LUMO PVK i PBD, natomiast orbitale HOMO znajdowały się pomiędzy orbitalami HOMO matrycy. Takie usytuowanie orbitali może świadczyć o występowaniu mechanizmu pułapkowania ładunków, aczkolwiek proces rekombinacji może być również związany z procesem przeniesienia energii. Oba procesy mogą ze sobą

współlistnieć [323]. W celu dokładniejszego określenia mechanizmu rekombinacji potrzebne są dodatkowe badania.



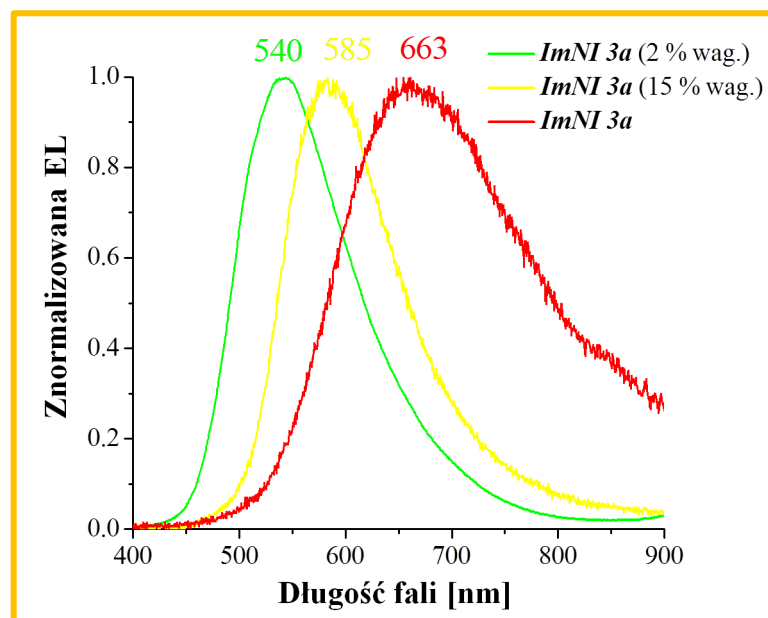
Rysunek 79. Wartości energii LUMO i HOMO badanych **ImNI**, PEDOT:PSS, PVK, PBD oraz praca wyjścia ITO i Al.

Tabela 24. Intensywność EL oraz położenie maksimum pasma EL diod o budowie ITO/PEDOT:PSS/**ImNI**/Al oraz ITO/PEDOT:PSS/PVK:PBD:**ImNI**/Al.

BUDOWA WARSTWY AKTYWNEJ	$\lambda_{EL}$ [nm]	$U_{EL}$ [V]	$I_{EL}$ [zliczenia]	$U_{ELmaks}$ [V]	$I_{ELmaks}$ [zliczenia]
<b>ImNI 1a</b>	brak	-	-	-	-
PVK:PBD: <b>ImNI 1a</b> (2% wag.)	565	9	44	22	132
<b>ImNI 1b</b>	brak	-	-	-	-
PVK:PBD: <b>ImNI 1b</b> (15% wag.)	590	12	33	22	661
PVK:PBD: <b>ImNI 1b</b> (2% wag.)	brak	-	-	-	-
<b>ImNI 1c</b>	711	14	217	23	1610
PVK:PBD: <b>ImNI 1c</b> (15% wag.)	605	10	50	24	5989
PVK:PBD: <b>ImNI 1c</b> (2% wag.)	590	13	69	19	263
<b>ImNI 2a</b>	brak	-	-	-	-
PVK:PBD: <b>ImNI 2a</b> (2% wag.)	570	22	45	28	159
<b>ImNI 2c</b>	650	15	37	24	758
PVK:PBD: <b>ImNI 2c</b> (2% wag.)	590	15	29	24	171
<b>ImNI 3a</b>	663	12	26	24	325
PVK:PBD: <b>ImNI 3a</b> (15% wag.)	585	9	57	24	8468
PVK:PBD: <b>ImNI 3a</b> (2% wag.)	540	11	139	24	51279
<b>ImNI 4a</b>	brak	-	-	-	-
PVK:PBD: <b>ImNI 4a</b> (15% wag.)	590	15	195	24	1837
PVK:PBD: <b>ImNI 4a</b> (2% wag.)	570	10	567	21	271
<b>ImNI 5a</b>	brak	-	-	-	-
PVK:PBD: <b>ImNI 5a</b> (2% wag.)	580	11	52	17	70
<b>ImNI 5b</b>	brak	-	-	-	-
PVK:PBD: <b>ImNI 5b</b> (2% wag.)	585	12	76	21	141
<b>ImNI 5c</b>	brak	-	-	-	-
PVK:PBD: <b>ImNI 5c</b> (2% wag.)	brak	-	-	-	-

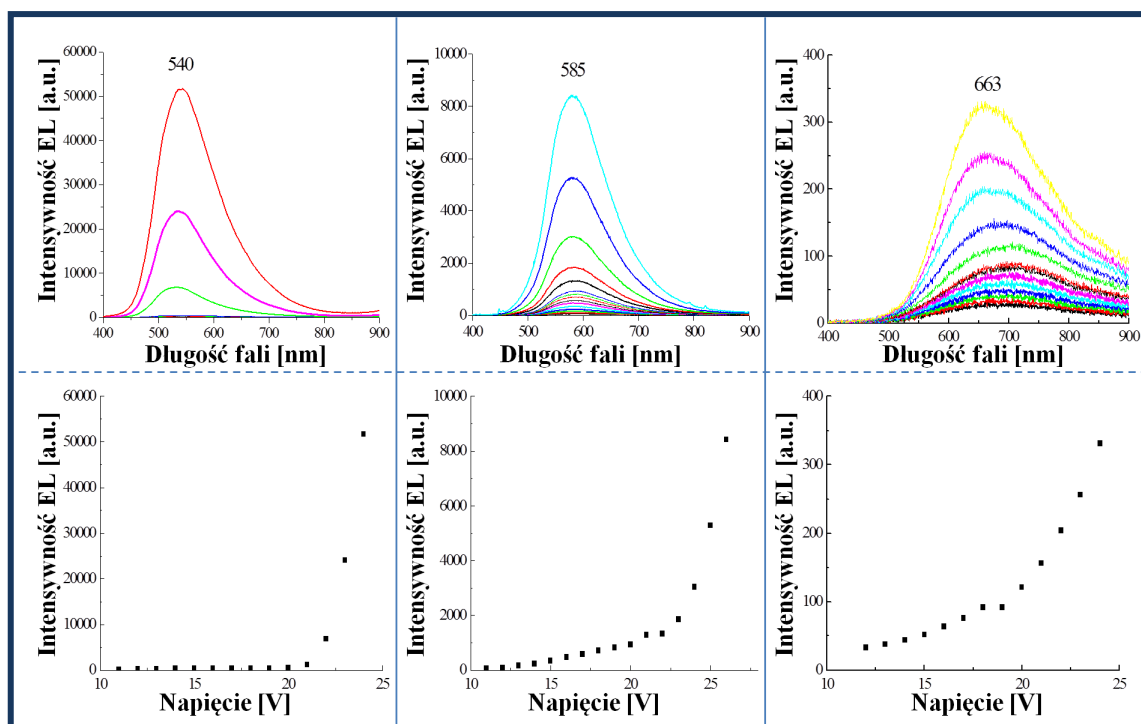
$\lambda_{EL}$  – długość fali w maksimum pasma elektroluminescencji;  $U_{EL}$  -najniższe napięcie dla widocznej EL;  $I_{EL}$  - Intensywność EL dla  $U_{EL}$ ;  $U_{ELmaks}$  - napięcie dla  $I_{ELmaks}$ ;  $I_{ELmaks}$ - najwyższa wartość intensywności EL.

W Tabeli 24 zestawiono wyniki badań elektroluminescencji dla otrzymanych **ImNI**. Diody w których rolę warstwy aktywnej pełniły związki **ImNI**: **1a**, **1b**, **2a**, **4a**, **5a**, **5b**, **5c** nie wykazywały elektroluminescencji. Natomiast, w przypadku **ImNI**: **1c**, **2c**, **3a**, stanowiących samodzielną warstwę aktywną, zarejestrowano elektroluminescencję barwy czerwonej. Nieco inaczej prezentują się właściwości elektroluminescencyjne w diodach, gdzie warstwę aktywną stanowił komponent złożony z matrycy PVK:PBD (1:1) oraz badanego związku w ilości 2 lub 15 % zawartości wagowej. Emisja samej matrycy PVK:PBD dla badanego urządzenia (ITO/PEDOT:PSS/PVK:PBD(1:1)/Al) występuje przy 570 nm, co odpowiada żółto-zielonej barwie. Na tej podstawie można stwierdzić, czy elektroluminescencja urządzeń złożonych z warstwy aktywnej w postaci komponentu związana jest z dodatkiem badanego związku, czy samej matrycy. W związku z tym zauważono, że **ImNI**: **1c**, **2c**, **3a** o 2 % wagowej zawartości w matrycy PVK:PBD wykazują zmiany położenia maksimum pasma elektroluminescencji o ponad 20 nm (względem EL matrycy). Najbardziej interesującym związkiem jest **ImNI 3a**, który wykazywał najwyższą wartość intensywności EL w świetle zielonym ( $\lambda_{EL} = 540$  nm). Zwiększanie zawartości tego związku w warstwie aktywnej (do 15 % wagowej zawartości w matrycy) spowodowało przesunięcie maksimum pasma EL w kierunku fal dłuższych. Z kolei sam związek wykazywał EL w zakresie barwy czerwonej ( $\lambda_{EL} = 663$  nm) (Rys. 80).



Rysunek 80. Widma EL diod OLED o różnej zawartości **ImNI 3a** w warstwie aktywnej.

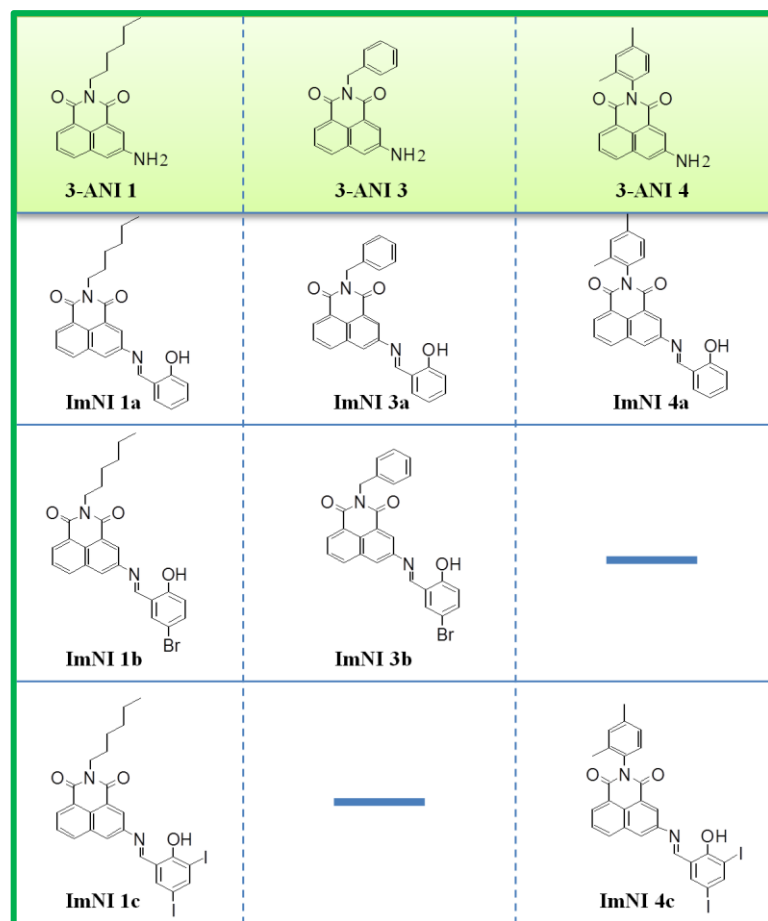
OLEDY z **ImNI**: **1c**, **2c**, **3a** charakteryzowały się niskimi wartościami napięcia minimalnego ( $U_{EL} = 12 - 15 \text{ V}$ ) dla widocznej elektroluminescencji (Tab. 24). Najwyższą wartość EL wykazywała dioda z **ImNI 1c** przy napięciu minimalnym wynoszącym 14 V. Dla urządzeń o zawartości 2 % wagowych **ImNI 3a** w komponencie zaobserwowano najwyższą intensywność EL, niemniej jednak znaczący wzrost emisji nastąpił przy napięciu powyżej 20 V (Rys. 81). Zwiększenie zawartości związku do 15 % wagowych w matrycy spowodowało przesunięcie widma elektroluminescencji oraz zmniejszenie jego intensywności.



Rysunek 81. a) Widmo elektroluminescencji przy zmiennych wartościach napięcia zewnętrznego, b) wykres zależności intensywności EL od przyłożonego napięcia zewnętrznego dla urządzeń zawierających w warstwie aktywnej **ImNI 3a** o zawartości 2%, 15% i 100%.

### 3. 3. 9. Aktywność biologiczna ImNI

Zakres badań biologicznych wykonano dla poszczególnych **ImNI**, których wybór podyktowany był rozpuszczalnością w układzie wodnym, dostępnością związku jak również strukturalnym podobieństwem. Na tej podstawie wytypowano trzy pochodne **3-ANI**: **1**, **3**, **4** oraz siedem pochodnych **ImNI**: **1a**, **1b**, **1c**, **3a**, **3b**, **4a**, **4b** (Rys. 82).



Rysunek 82. Pochodne **3-ANI** oraz **ImNI** wytypowane do badań biologicznych.

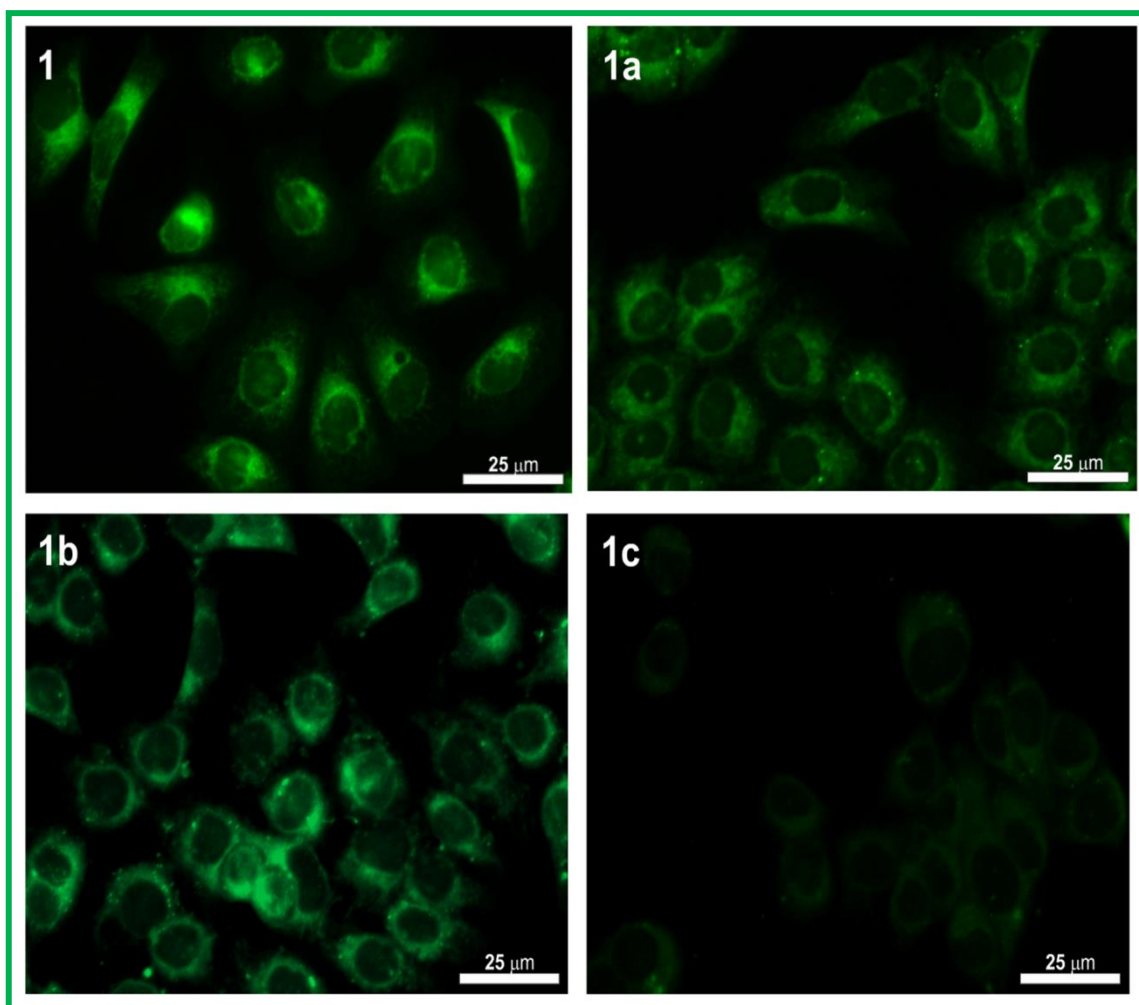
Barwniki fluorescencyjne stosowane w obrazowaniu komórkowym muszą charakteryzować się odpowiednimi właściwościami farmakokinetycznymi, takimi jak zdolność do wiązania białek oraz lipofilowość, a także dużym przesunięciem Stokesa i silną fluorescencją. Ma to decydujące znaczenie dla wysokiej jakości obrazów [325]. Jedną z najważniejszych właściwości barwników fluorescencyjnych jest ich niska toksyczność. Dlatego też w pierwszej kolejności wszystkie wytypowane związki zbadano pod kątem aktywności cytotoksycznej względem komórek raka jelita grubego HCT 116 poprzez wykonanie kolorymetrycznego testu MTS.

Tabela 25. Cytotoksyczność względem linii komórek HCT 116 oraz teoretyczna lipofilowość (LogP) obliczona w programie ACD/ChemSketch 14.01 dla **3-ANI** oraz **ImNI**.

ZWIĄZEK	IC <sub>50</sub> [μM]	LogP
<b>3-ANI 1</b>	>25	2,56 ± 0,85
<b>3-ANI 3</b>	>25	1,68 ± 0,86
<b>3-ANI 4</b>	>25	2,58 ± 0,85
<b>ImNI 1a</b>	>25	4,72 ± 0,93
<b>ImNI 1b</b>	>25	5,92 ± 0,97
<b>ImNI 1c</b>	>25	7,26 ± 1,02
<b>ImNI 3a</b>	24,76 ± 2,86	3,84 ± 0,94
<b>ImNI 3b</b>	23,86 ± 1,03	5,04 ± 0,98
<b>ImNI 4a</b>	>25	4,73 ± 0,93
<b>ImNI 4c</b>	>25	7,27 ± 1,02

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, iż **3-ANI: 1, 3, 4** nie posiadają właściwości cytotoksycznych (Tab. 25). Podobne zachowanie zaobserwowano prawie dla wszystkich **ImNI**, które były nieaktywne przy stężeniu 25 μM. Wyjątek stanowiły związki zawierające w części imidowej podstawnik benzyłowy tj, **ImNI: 3a i 3b**, które wykazały znikomą cytotoksyczność względem linii komórkowej raka jelita grubego HCT 116. Jednak to stężenie było dopuszczalne do dalszych eksperymentów, ponieważ badane pochodne osiągnęły silną fluorescencję już po około dwóch godzinach inkubacji z komórkami. W następnym kroku zbadano potencjał wszystkich wytypowanych **3-ANI** oraz **ImNI** jako barwników fluorescencyjnych w bioobrazowaniu. Okazało się, że związki te mogą skutecznie przenikać przez błonę komórkową nawet po dwóch godzinach inkubacji, osiągając maksymalną fluorescencję, umożliwiając tym samym wizualizację za pomocą technik mikroskopii fluorescencyjnej. Właściwości absorpcyjne grupy związków opisanych powyżej powodują wzbudzenie przy użyciu długości fali filtra DAPI lub UV-2A przy wzbudzeniu 330 – 380 nm. Wyniki przeprowadzonych eksperymentów w postaci obrazów fluorescencyjnych dla **3-ANI 1** oraz **ImNI: 1a, 1b, 1c** (zawierających ugrupowanie heksyloaminy) przedstawiono na Rysunku 83. Na ich podstawie można zauważyć, że zarówno **3-ANI 1** jak i pochodne **ImNI: 1a, 1b** mogą być z powodzeniem stosowane w bioobrazowaniu jako barwniki. W przeciwieństwie do pochodnej 3,5-dijodo-2-hydroksyfenylu **ImNI 1c**, która wykazała bardzo niski sygnał fluorescencyjny w komórkach.

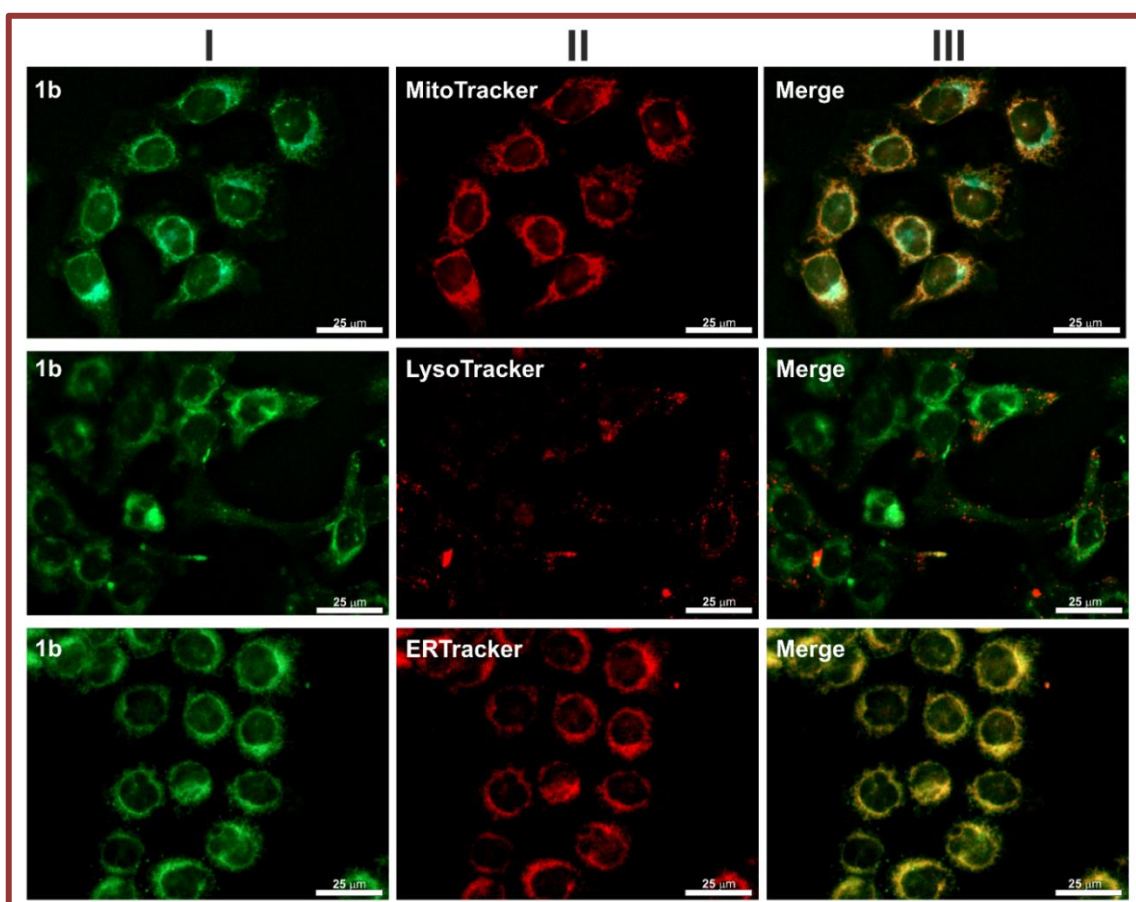




Rysunek 83. Fluorescencja komórek HCT 116 z dodatkiem roztworu związku: 1) **3-ANI 1**, 1a) **ImNI 1a**, 1b) **ImNI 1b**, 1c) **ImNI 1c** o stężeniu 25 µM, inkubowanych przez 2 godziny w temperaturze 37 °C. Zdjęcie z mikroskopu skaningowego. Skala 25 µm.

Wyjaśnieniem tego zjawiska może być fakt, iż związki **ImNI 1a** i **ImNI 1b** ulegają procesowi hydrolizy do **3-ANI 1**, przez co istnieje podobieństwo w bioobrazowaniu. W toku badań zaobserwowano również słaby sygnał fluorescencji i niską jakość mikrografii dla pozostałych pochodnych **3-ANI: 3** i **4** oraz ich iminowych analogów **ImNI: 3a, 3b, 4a, 4c**. Wstępne obserwacje sugerowały, że pochodne **ImNI** mają tendencję do gromadzenia się w organellach związanych z błoną komórkową. Aby ocenić tę hipotezę, wykonano subkomórkową lokalizację testowanych związków w komórkach raka okrężnicy. Eksperymenty przeprowadzono przy użyciu komercyjnie dostępnych substancji przeznaczonych do barwienia przedziałów mitochondrialnych - MitoTracker, lizosomów - LysoTracker oraz retikulum endoplazmatycznego - ER – Tracker. Do tych badań wytypowano pochodną **ImNI 1b** ze względu na silny sygnał fluorescencji jaki wykazywała w żywych komórkach. Na podstawie wykonanych badań

można stwierdzić, że **ImNI 1b** ma wyraźną tendencję do penetracji mitochondriów i siateczki śródplazmatycznej (ER) (Rys. 84). Aby potwierdzić dane wizualne, przeprowadzono ocenę ilościową oraz obliczono współczynnik korelacji Pearsona PCC i współczynnik nakładania się Mandera MOC dla wszystkich zdjęć scalonych za pomocą oprogramowania ImageJ [326]. Obliczone PCC i MOC dla kolokalizacji mitochondriów wynosiły odpowiednio 0,91 i 0,87. Podobne wartości 0,94 dla PCC i 0,95 dla MOC obliczono dla nakładających się obrazów ER i pochodnych **ImNI**. Te wysokie wartości potwierdzają bardzo silny stopień akumulacji **ImNI 1b** w tych organellach [327].



Rysunek 84. Obrazy fluorescencji komórek HCT 116 wybarwionych pochodną **ImNI 1b** (25  $\mu$ M) i trackerami specyficznymi dla organelli. Panel I i II przedstawia fluorescencję samego związku **ImNI 1b** lub modułu śledzącego. Panel III przedstawia połączone obrazy fluorescencji. Zdjęcia z mikroskopu skaningowego. Skala 25  $\mu$ m.

Z uwagi na bardziej lipofilowy charakter związek **ImNI 1b** może wykazywać silniejszą tendencję do akumulacji w strukturze retikulum endoplazmatycznego, co jest również zgodne z danymi literaturowymi [328]. Innym możliwym wyjaśnieniem penetracji **ImNI 1b** w mitochondriach oraz ER jest bliski kontakt między tymi organellami, które

tworzą zorganizowaną sieć strukturalną i funkcjonalną, za pośrednictwem białek mitochondrialnych i błon związanych z mitochondriami (MAM) [329]. Z drugiej strony **ImNI 1b** wykazywał znikome powinowactwo do lizosomów (obliczona wartość obu współczynników korelacji była mniejsza niż 0,4), co wskazuje, na to, że pochodne **ImNI** są słabymi zasadami, ponieważ nie są w stanie skutecznie dyfundować przez dwuwarstwową błonę lizosomalną i wchodzić do przedziałów o pH kwaśnym.

## 4. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

### 4. 1. SPRZĘT LABORATORYJNY WYKORZYSTYWANY DO SYNTEZ

---



Rysunek 85. Mieszadło magnetyczne firmy MR Hei-Standard Heidolph.

Do ogrzewania i mieszania reakcji chemicznych wykorzystywano mieszadła magnetyczne firmy MR Hei-Standard Heidolph znajdujące się w Laboratorium Chemii Organicznej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach (Rys. 85).

Reakcje przeprowadzane z użyciem ultradźwięków wykonywano w myjce ultradźwiękowej firmy BANDELIN SONOREX RK 52H o pojemności 1,8 litra, z analogowym sterowaniem czasu i regulacją temperatury w zakresie 30 – 80 °C znajdujące się w Laboratorium Chemii Organicznej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach (Rys. 86).



Rysunek 86. Myjka ultradźwiękowa firmy BANDELIN SONOREX RK 52H.



Rysunek 87. Reaktor mikrofalowy firmy CEM model DISCOVER BenchMate.

Reakcje z użyciem mikrofal przeprowadzano w szczelnie zamykanych septą szklanych probówkach o pojemności 10 ml w reaktorze firmy CEM model DISCOVER® BenchMate™, znajdującym się w Zakładzie Chemii Organicznej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach (Rys. 87).

Otrzymane fazy poreakcyjne odparowywano na wyparce rotacyjnej firmy BUCHI Rotavapor® model R-300 znajdujące się w Laboratorium Chemii Organicznej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach (Rys. 88).



Rysunek 88. Wyparka rotacyjna firmy BUCHI model Rotavapor® R-300.

## 4. 2. METODY SPEKTRALNE ORAZ APARATURA POMIAROWA

---



Rysunek 89. Aparat do pomiaru temperatury topnienia firmy Stanford Research Systems OptiMelt MPA 100.

Temperatury topnienia oznaczano w szklanych kapilarach za pomocą aparatu firmy Stanford Research Systems OptiMelt (MPA 100), znajdującym się w Laboratorium Chemii Organicznej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach (Rys. 89).

Analizę termograwimetryczną przeprowadzano na analizatorze termograwimetrycznym firmy Pyris-1, Perkin Elmer Thermal Analyzer znajdującym się w Laboratorium Analiz Chemicznych Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach (Rys. 90). Szybkość ogrzewania urządzenia wynosiła 15°C/min z przepływem gazu 20 ml/min. Analizę przeprowadzano w atmosferze azotu w zakresie temperatur 0 °C – 600 °C.



Rysunek 90. Analizator termograwimetryczny firmy Pyris-1, Perkin Elmer Thermal Analyzer.



Rysunek 91. Różnicowy kalorymetr skaningowy DSC firmy TA Instruments.

Temperatury zeszklenia ( $T_g$ ), krystalizacji ( $T_k$ ) oraz temperatury topnienia ( $T_i$ ) wyznaczano za pomocą różnicowej kalorymetrii skaningowej DSC, stosując szybkość ogrzewania 20 °C/min w atmosferze azotu.  $T_g$  wyznaczano z drugiego brzegu grzania. Pomiary wykonywano na różnicowym kalorymetrze skaningowym firmy DSC 2010 TA Instruments znajdującym się w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze (Rys. 91).

Analizę spektralną w zakresie światła widzialnego i ultrafioletu (UV-Vis) przeprowadzano z wykorzystaniem spektrofotometru firmy Thermo Scientific™ Evolution™ 220 UV-Visible Spectrophotometers (Rys. 92a), znajdującym się w Laboratorium Chemii Ogólnej i Chromatografii oraz spektrofotometru firmy Perkin Elmer Lambda Bio 40 UV/VIS Spectrometer znajdującym się w Laboratorium Analiz Chemicznych Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach (Rys. 92b). Pomiary wykonywano w kuwetach kwarcowych (długość 1,0 cm) dla roztworów związków o stężeniu  $c = 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$  w następujących rozpuszczalnikach: dichlorometan (DCM), chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ), acetonitryl (ACN), aceton (AC), metanol (MeOH) oraz roztwór PBS. Pomiary dla związków w postaci warstw oraz blend z PVK:PBD wykonywano na spektrofotometrze UV-Vis NIR firmy Jasco – V – 570 znajdującym się w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze (Rys. 92c).



a)



b)



c)

Rysunek 92. Spektrofotometr UV-Vis firmy a) Thermo Scientific Evolution 220, b) Perkin Elmer Lambda Bio 40, c) NIR firmy Jasco - V – 570.



Rysunek 93. Spektrofotometr firmy Varian Cary Eclipse.

Fotoluminescencję (PL) określano przy użyciu spektrofotometru firmy Varian Cary Eclipse Fluorescence Spectrophotometer, znajdującym się w Laboratorium Chemii Ogólnej i Chromatografii Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach (Rys. 93). Pomiary wykonywano w kuwetach kwarcowych (długość 1,0 cm) dla roztworów związków o stężeniu  $c = 10^{-5} \text{ mol/dm}^3$  w następujących rozpuszczalnikach: dichlorometan (DCM), acetonitryl (ACN), aceton (AC), metanol (MeOH), roztwór PBS.



Analizę elementarną (EA) przeprowadzano na analizatorze firmy Vario EL III apparatus, znajdującym się w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrzu (Rys. 94). Pomiary wykonywano w atmosferze tlenu w zakresie temperatur 25 – 1100 °C.



Rysunek 94. Analizator elementarny firmy Vario EL III.



Rysunek 95. Spektrometr Thermo Scientific Nicolet iS5.

Analizę w zakresie podczerwieni FT-IR przeprowadzano za pomocą spektrometru Thermo Scientific Nicolet iS5 o zakresie spektralnym 350 – 7800  $\text{cm}^{-1}$  i rozdzielczości spektralnej powyżej 0,8  $\text{cm}^{-1}$  w zakresie promieniowania 400 – 4000  $\text{cm}^{-1}$  (Rys. 95). Badaną próbkę przygotowywano poprzez sproszkowanie niewielkiej ilości (1 – 2 mg) związku w moździerz agatowym z 100 mg KBr. Otrzymany proszek umieszczono w pastylkarce i poddano działaniu prasy hydraulicznej. Po sprasowaniu próbkę mającą kształt pastylki umieszczano w spektrometrze FT-IR. Pomiary wykonywano w temperaturze pokojowej. Widma związków generowano poprzez odjęcie widma pastylki KBr.

Analizę spektralną magnetycznego rezonansu jądrowego ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HMQC) przeprowadzano na spektrometrze firmy Bruker Ascend 500 MHz przy częstotliwości 500 i 126 MHz znajdującym się w Śląskim Międzyuczelnianym Centrum Edukacji i Badań Interdyscyplinarnych w Chorzowie (Rys. 96) oraz na spektrometrze Bruker Avance III 400 MHz FT-NMR przy częstotliwości 400 i 101 MHz znajdującym się w Instytucie Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. Próbki do badań przygotowywano w szklanych probówkach o pojemności 0,5 ml, których długość średnicy zewnętrznych wynosiła 5 mm. Do analizy wykorzystywano rozpuszczalniki deuterowane takie, jak chloroform ( $\text{CDCl}_3\text{-d}$ ) oraz dimetylosulfotlenek ( $\text{DMSO-d}_6$ ). Analizę wykonywano w temperaturze pokojowej.



Rysunek 96. Spektrofotometr firmy Bruker Ascend 500.



Rysunek 97. Lampa UV firmy CAMAG UV Cabinet 4.

Zdjęcia związków w postaci roztworów wykonywano przy wzbudzaniu lampą UV firmy CAMAG® UV Cabinet 4 o długości fali 366 nm (Rys. 97).

### 4. 3. BADANIA WŁAŚCIWOŚCI CHELATUJĄCYCH

#### **Badania zdolności związków do chelatowania różnych jonów w stosunku równomolowym**

Właściwości chelatujące badano w równomolowym stosunku ligand:metal, stosując kationy metali, takich jak:  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ . Roztwory kationów ( $c = 1 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$ ) sporządzono poprzez odważenie odpowiedniej ilości soli i przeniesienie do kolby miarowej (10 ml) a następnie uzupełnienie wodą destylowaną do kreski. Po wykonaniu powyższych czynności odważono po 1 mg badanego związku, tj. NITs 1 – 14 i rozpuszczono w DMSO w celu uzyskania roztworu o stężeniu  $c = 1 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$ . Do 10 ml kolby miarowej dodano 0,1 ml odpowiedniego roztworu kationu i 0,1 ml roztworu badanego związku. Kolbę uzupełniono do kreski 0,1 M roztworem MeOH/PBS (9:1 v/v) a następnie wymieszano jej zawartość. Roztwór pozostawiono na 4 godziny, po czym wykonano pomiary UV-Vis. Uzyskane wyniki z całej serii kationów dla danego związku znormalizowano w tym samym zakresie długości fal, w celu dokładniejszej analizy zmian zachodzących na widmie absorpcyjnym.

#### **Badania zdolności związków do chelatowania jonów $\text{Cu}^{2+}$ i $\text{Fe}^{3+}$ w stosunku różnomolowym**

Badanie zdolności związków do chelatowania jonów  $\text{Cu}^{2+}$  lub  $\text{Fe}^{3+}$  przeprowadzono w układzie MeOH /PBS (9:1, v/v). W badaniu wykorzystano  $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$  roztwory soli  $\text{Cu}^{2+}$  i  $\text{Fe}^{3+}$  (sporządzonych zgodnie z powyższą recepturą) oraz  $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$  roztwory odpowiednich związków (NIT, TSc) przygotowanych przez rozpuszczenie odpowiedniej naważki związku w DMSO otrzymując minimum 1,5 ml docelowego roztworu. Następnie do piętnastu kolb miarowych (10 ml) dodano 5 ml mieszaniny MeOH/PBS (9:1, v/v). Czternaście kolb podzielono na dwie serie po siedem i do każdej serii dodano odpowiednie objętości kationów odpowiadające 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,25; 0,3, 0,4 ml (pierwsza seria - jony  $\text{Cu}^{2+}$ , druga seria - jony  $\text{Fe}^{3+}$ ). Następnie do wszystkich piętnastu kolb dodano po 0,1 ml roztworu badanego związku i uzupełniono do kreski roztworem MeOH/PBS (9:1, v/v). Tak przygotowane roztwory wymieszano, a następnie odstawiono na 2h. Po tym czasie wykonano pomiary absorbancji Dla



każdego związku przeprowadzono oddzielne miareczkowanie metalem zgodnie z powyższą procedurą.

#### **4. 4. BADANIA AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ**

Badania aktywności biologicznej na linii komórkowej raka jelita grubego – HCT 116 i piersi - MCF-7 oraz bioobrazowanie zostały przeprowadzone we współpracy z dr Anną Mrozek-Wilczkiewicz oraz dr Katarzyną Malarz z Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego.

##### **Hodowla komórkowa**

Jednowarstwową linię komórkową ludzkiego raka okrężnicy – HCT 116 p53+/+, HCT 116 p53-/- i raka piersi MCF-7 hodowano w sterylnych jednorazowych butelkach hodowlanych firmy Nunc o pojemności 75 cm<sup>2</sup> z dodatkiem zmodyfikowanej pożywki Eagle Dulbecco, którą uzupełniano 12% inaktywowaną termicznie płodową surowicą bydlęcą oraz mieszanką antybiotyków (1 % v/v streptomycyny i penicyliny). Komórki hodowano w warunkach standardowych (temperatura 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>, 95% wilgotności względnej) i pasażowano co trzy dni. Przed rozpoczęciem eksperymentów, komórki rutynowo testowano techniką PCR pod kątem zanieczyszczeń Mycoplasma.

### Badania cytotoksyczności - Test MTS.

W celu ustalenia toksyczności badanych związków przeprowadzano test MTS. Komórki HCT 116 i MCF-7 wysiano na 96-dołkowe przezroczyste płytki (Nunc) przeznaczone do hodowli preparatów mikroskopowych w ilości 5000 komórek/dołek i inkubowano w warunkach standardowych przez 24 godziny. Po tym czasie, dodawano świeżo przygotowane roztwory testowanych związków w różnych stężeniach. Roztwory wyjściowe badanych związków przygotowywano w DMSO. Końcowe stężenie DMSO w pożywce nie przekraczało 0,2 %. Po 72 godzinnej inkubacji z badanymi związkami przeprowadzano test MTS polegający na dodaniu 20  $\mu$ L barwnika (CellTiter 96® AQueous One Solution) do dołków zawierających 100  $\mu$ L medium DMEM (pożywki bez surowicy i czerwieni fenolowej) i godzinnej inkubacji w temperaturze 37 °C. Po wykonaniu powyższych czynności mierzono absorbancję próbek przy długości fali 490 nm za pomocą czytnika płytek wielodołkowych Synergy 4 firmy BioTek. Wyniki jako średnia z minimum 3 powtórzeń zostały przedstawione jako wartość IC<sub>50</sub>, którą obliczono przy użyciu programu GraphPad Prism 7.

### Obrazowanie komórkowe



Rysunek 98. Mikroskop fluorescencyjny Zeiss Axio Observer.Z1.

Komórki linii HCT 116 wysiano na płytki dołkowe przeznaczone do hodowli preparatów mikroskopowych w ilości 20000 komórek/dołek a następnie inkubowano przez 48 godzin w temperaturze 37 °C. Po tym czasie, dodawano świeżo przygotowane roztwory testowanych **3-ANI** oraz **ImNI** o stężeniu 25  $\mu$ M. Komórki inkubowano przez 2 godziny w warunkach standardowych. Po tym czasie komórki przemywano trzykrotnie roztworem PBS i dodawano medium bez czerwieni fenolowej. Obserwacje obrazowania komórkowego przeprowadzano za pomocą mikroskopu fluorescencyjnego Zeiss Axio Observer. Z1 wyposażonego w kamerę AxioCam MRm (Rys. 98).

## Badania kolokalizacji subkomórkowej

Komórki linii HCT 116 wysiano na płytki dołkowe przeznaczone do hodowli preparatów mikroskopowych w ilości 20000 komórek/dołek a następnie inkubowano przez 48 godzin w temperaturze 37°C. Po tym czasie, dodawano świeżo przygotowany roztwór testowanego **ImNI 1b** o stężeniu 25  $\mu\text{M}$  i inkubowano przez 2 godziny. Po tym czasie komórki przemywano trzykrotnie roztworem PBS i przeprowadzano procedury



Rysunek 99. Mikroskop Nikon Eclipse Ni-U.

barwienia zgodnie z przepisem podanym przez producenta. Następnie dodawano medium bez czerwieni fenolowej, zawierające stosowne barwniki takie jak: MitoTracker® Orange (100 nM), ER-Tracker™ Red BODIPY® TR Glibenklamid (1  $\mu\text{M}$ ), Lyso Tracker® Red DND-99 (500 nM). Po zabarwieniu organelli komórki przemywano trzykrotnie roztworem PBS-u, utrwalano przez 10 minut 3,7 % paraformaldehydem i umieszczano w roztworze fluormount-G. Lokalizację subkomórkową obserwowano za pomocą mikroskopu Nikon Eclipse Ni-U wyposażonego w aparat cyfrowy Nikon DS-Fi1-U3 (Rys. 99). Współczynniki Mandersa i Pearsona (MOC i PCC) zostały obliczone przy użyciu wtyczki „JACoP” w oprogramowaniu Image J.

## 4. 5. POMIARY CYKLICZNEJ WOLTAMPEROMETRII (CV)

Pomiary cyklicznej woltamperometrii (CV) zostały wykonane w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze.

Badania cyklicznej woltamperometrii przeprowadzono w standardowym układzie elektrochemicznym przy użyciu potencjostatu eDAQ 161. Pomiary wykonywano w temperaturze pokojowej dla stężenia  $c = 10^{-3} \text{ mol/dm}^3$  badanych związków w dichlorometanie (DCM) z 0,1  $\text{mol/dm}^3$   $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  (heksafluorofosforanem tetrabutylamonu) stosowanym jako sól elektrolitu nośnego. Przed każdym pomiarem roztwór nasycano argonem. Eksperymenty przeprowadzano w trzelektrodowym ogniwie elektrochemicznym składającym się z elektrody platynowej ( $\varnothing$  1 mm) jako elektrody pracującej, cewki platynowej jako przeciwelektrody oraz elektrody srebrnej

jako elektrody referencyjnej. Potencjał elektrody odniesienia skalibrowano względem ferrocenu ( $\text{Fc}/\text{Fc}^+$ ). Pomiary rejestrowano przy szybkości skanowania równej 0,1 V/s.

#### 4. 6. PRZYGOTOWANIE WARSTW, BLEND Z PVK:PBD ORAZ DIOD OLED

Badania elektroluminescencji otrzymanych pochodnych **ImNI** zostały przeprowadzone we współpracy z Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze oraz Uniwersytetem Mikołaja Kopernika w Toruniu.

Pomiary elektroluminescencji zostały wykonane przy użyciu układu złożonego ze stolika o precyzyjnym ustawieniu osi X, Y, Z za pomocą lasera o długości fali 405 nm, monochromatora Shamrock SR-303i-B, kamery CCD firmy Andor iDus oraz zasilacza Gw Instek PSP-405. Pomiary wykonywano w temperaturze pokojowej w atmosferze tlenu.

##### Przygotowanie warstw i blend z PVK:PBD

Warstwy oraz blendy przygotowywano za pomocą metody rozwirowywania w czasie 60 s. (1000 obrotów/min, 17 Hz) z roztworu chloroformu wykorzystując podłoża szklane a następnie umieszczano w piecu próżniowym i ogrzewano przez 24 godziny w temperaturze 50 °C. Stężenie roztworu wynosiło  $c = 10 \text{ mg}/\text{cm}^3$ . Stosunek wagowy PVK (poli(N-winylokarbazolu):PBD (polistyrenu sulfonowanego) w blendach wynosił 50:50. W warstwie aktywnej zbudowanej z PVK:PBD zawartość związków wynosiła 2 %, lub 15 %.

##### Przygotowanie organicznych diod elektroluminescencyjnych

W celu przeprowadzenia badań elektroluminescencji skonstruowano diody o budowie warstwowej, których schemat przedstawiono na (Rys. 100)



Rysunek 100. Struktura diod OLED, w których warstwę aktywną stanowią: a) związek b) PVK:PBD:związek (1:1: 2% lub 15%).

Do przygotowania diod OLED użyto podłoża szklanych (20 x 15 mm) z naparowaną powłoką ITO (tlenku indowo-cynowego) o oporności  $20 \Omega/\text{m}^2$ . W celu oczyszczenia podłoża umieszczano je w 10% roztworze NaOH, następnie zanurzano na czas 10 minut w myjce ultradźwiękowej z izopropanolem a na końcu przemywano w dejonizowanej wodzie. Po wykonaniu powyższych czynności warstwę ITO pokrywano w czasie 60 s. za pomocą metody rozwirowywania (5000 obrotów/min, 83 Hz) warstwą PEDOT:PSS (poli(3,4-etyleno-1,4-dioksytiofen:polistyren sulfonowany) a następnie umieszczano w piecu próżniowym i ogrzewano przez 10 minut w temperaturze 120 °C. W kolejnym etapie warstwę PEDOT:PSS pokrywano w czasie 60 s za pomocą metody rozwirowywania (1000 obrotów/min, 17 Hz) warstwą aktywną z roztworu chloroformu ( $c = 10 \text{ mg}/\text{cm}^3$ ) a następnie umieszczano w piecu próżniowym i ogrzewano przez 15 minut w temperaturze 100 °C. W warstwie aktywnej zbudowanej z PVK (poli(N-winylokarbazolu):PBD (polistyrenu sulfonowanego) zawartość związków wynosiła 2 %, lub 15 %. Na warstwę aktywną naparowywano aluminium przy użyciu próżni o ciśnieniu  $5 \cdot 10^{-5} \text{ mmHg}$ .

#### **4. 7. OBLICZENIA TEORETYCZNE DFT**

Obliczenia teoretyczne teorii funkcjonałów gęstości (DFT) otrzymanych związków zostały wykonane przez prof. dr hab. Jana Małeckiego z Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach.

Obliczenia przeprowadzono za pomocą programu Gaussian 09 z wykorzystaniem funkcjonału korelacyjno-wymennego B3LYP oraz bazy 6-31g++ (330) (331), z uwzględnieniem efektu rozpuszczalnika (metanol w modelu PCM).

---

## 4. 8. ODCZYNNIKI CHEMICZNE

Tabela 26. Odczynniki chemiczne wykorzystywane do syntezy oraz badań otrzymanych związków.

ODCZYNNIKI CHEMICZNE		FIRMA
aceton	octan etylu	CHEMPUR AVANTOR™
chloroform	heksan	
chlorek metylenu	acetonitryl	
alkohol etylowy	PBS	
alkohol metylowy		
deuterowane DMSO i chloroform		SIGMA - ALDRICH
bezwodnik 3-nitro-1,8-naftalowy		SIGMA – ALDRICH ACROS ORGANICS
dibezwodnik 1,4,5,8-naftaltetrakarboksylowy		
dibezwodnik piromelitowy		
siarczan(VI) magnezu,		
kwasy trifluorooctowy		
aldehid 5-bromo-salicylowy		
aldehid 3,5-dijodo-salicylowy		
aldehid salicylowy		
fenyloetyloamina		
2,4-dimetyloanilina		
heksyloamina		
benzyloamina,		
4-fluorobenzyloamina		
4-metylobenzyloamina		
2-etylo-1-heksyloamina		
anilina		
hydrazyna 98 %		
pallad na węglu Pd/C		
KBr		
Bu <sub>4</sub> NPF <sub>6</sub> (elektrolit heksafluorofosforan tetrabutylamonu 99 %)		
NaOH		
PVK (poli(N-wynylkarbazol, M <sub>n</sub> = 25000 – 50000)		
PBD (2-(4-tert-butylofenylo)-5-(4-bifenylo)-1,3,4-oksadiazol)		
PEDOT:PSS (poli(3,4-etyleno-1,4-dioksytiofen:polistyren sulfonowany), 0,1–1,0 S/cm)		OSSILA
podłoża + powłoka ITO (In <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 90 % i SnO <sub>2</sub> 10 %)		LINDE
argon		
azot		MERCK
płytki chromatograficzne (TLC 60 F254)		
HCT 116 p53 – ludzka linia komórkowa raka okrężnicy		AMERICAN TYPE CULTURE COLLECTION
MCF-7 – ludzka linia komórkowa raka sutka		
Eagle Dulbecco – modyfikowana pożywka		SIGMA – ALDRICH
3,7 % paraformaldehyd		
Fluoromount - G		THERMO FISHER SCIENTIFIC
MitoTracker™ Orange		
LysoTracker™ Red DND - 99		
ER - Tracker™ Red BODIPY® TR Glibenclamide		
DMEM		FISHER SCIENTIFIC
CellTiter 96® AQueous One Solution – MTS (Promega)		

Tabela 27. Tiosemikarbazydy wykorzystywane do otrzymywania **NITs**, **NDITs** oraz **PMITs**.

Lp.	TIOSEMIKARBAZYDY	Do otrzymania <b>NITs</b> , <b>NDITs</b> oraz <b>PMITs</b> wykorzystywano tiosemikarbazydy syntezowane przez dr Martę Rejmund oraz dra inż. Macieja Serdę z Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach.
<b>Ts 1</b>	(4-fenilo-1-piperydino)-1-tiokarbohydrazyd	
<b>Ts 2</b>	(4-cykloheksylo-1-piperazyno)tiokarbohydrazyd	
<b>Ts 3</b>	(4-fenilo-1-piperazyno)tiokarbohydrazyd	
<b>Ts 4</b>	4-(4-chlorofenilo)piperazyno-1-tiokarbohydrazyd	
<b>Ts 5</b>	4-(4-fluorofenilo)piperazyno-1-tiokarbohydrazyd	
<b>Ts 6</b>	4-(4-cyjanofenilo)piperazyno-1-tiokarbohydrazyd	
<b>Ts 7</b>	4-(4-metoksyfenilo)piperazyno-1-tiokarbohydrazyd	
<b>Ts 8</b>	(4-morfolino)tiokarbohydrazyd	
<b>Ts 9</b>	tert-butylo-4-(hydrazynylokarbotionylo)piperazyno-1-tiokarbohydrazyd	
<b>Ts 10</b>	4-[2-nitro-4-(trifluorometylo)fenilo]piperazyno-1-tiokarbohydrazyd	
<b>Ts 11</b>	4-[3-chloro-5-(trifluorometylo)-2-pirydylo]piperazyno-1-tiokarbohydrazyd	
<b>Ts 12</b>	[4-(2-pirydylo)-1-piperazyno]tiokarbohydrazyd	
<b>Ts 13</b>	[4-(2-pyrimidynylo)-1-piperazyno]tiokarbohydrazyd	
<b>Ts 14</b>	[4-(2-pirazyynylo)-1-piperazyno]tiokarbohydrazyd	
<b>Ts 15</b>	(4-cyjanopiperydino)-1-tiokarbohydrazidu	

#### 4. 9. SYNTEZA NAFTALTIOSEMIIMIDÓW – **NITs**

Naftaltiosemiimidy oznaczone symbolami **NITs 1 – 14** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną poniżej. W *Tabeli 28* zestawiono gramaturę poszczególnych tiosemikarbazydów (**Ts**) użytych do syntezy oraz wydajność reakcji.

Do probówki reakcyjnej o pojemności 20 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne (dipol) odważono 60,8 mg (0,25 mmol) handlowo dostępnego bezwodnika 3-nitro-1,8-naftalowego, 0,25 mmol odpowiedniego tiosemikarbazydu **Ts 1 - 14** (*Tab. 28*) oraz odmierzone 10 ml alkoholu etylowego. Probówkę reakcyjną zamknięto szczelnie septą i umieszczono w reaktorze mikrofalowym firmy CEM. Reakcję prowadzono przez okres 20 minut w temperaturze 80 °C w polu mikrofalowym o mocy 45 W. Po wykonaniu powyższych czynności otrzymaną mieszaninę wymrożono. Wydzielony produkt odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem na lejku ze spiekim szklanym, a następnie oczyszczano poprzez krystalizację z octanu etylu i suszono na powietrzu. Zgodnie z opisaną powyżej procedurą otrzymano czternaście nowych związków. Struktury chemiczne scharakteryzowano za pomocą następujących metod spektroskopowych <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR, COSY, HMQC, FT-IR.

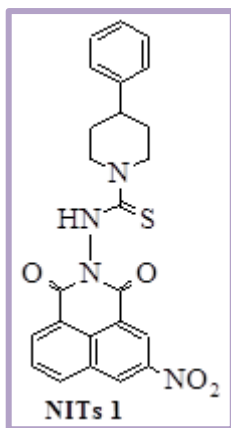
Tabela 28. Gramatura tiosemikarbazydów Ts 1-14 użytych do syntezy NITs 1- 14 oraz wydajność reakcji.

OTRZYMANE ZWIĄZEK	SUBSTRAT Ts - TIOSEMIKARBAZYD	MASA Ts [mg]	WYDAJNOŚĆ REAKCJI [%]
NITs 1	Ts 1	58,8	73
NITs 2	Ts 2	60,6	61
NITs 3	Ts 3	59,1	47
NITs 4	Ts 4	67,7	75
NITs 5	Ts 5	63,6	81
NITs 6	Ts 6	65,3	59
NITs 7	Ts 7	66,6	58
NITs 8	Ts 8	40,3	78
NITs 9	Ts 9	65,1	47
NITs 10	Ts 10	87,3	57
NITs 11	Ts 11	84,9	43
NITs 12	Ts 12	59,3	54
NITs 13	Ts 13	59,6	56
NITs 14	Ts 14	59,6	61

Ts 1-(4-fenilo-1-piperydino)-1-tiokarbohydrazyd, Ts 2-(4-cykloheksylo-1-piperazyno)tiokarbohydrazyd, Ts 3-(4-fenilo-1-piperazyno)tiokarbohydrazyd, Ts 4-(4-chlorofenilo)piperazyno-1-tiokarbohydrazyd, Ts 5-(4-fluorofenilo)piperazyno-1-tiokarbohydrazyd, Ts 6-(4-cyjanofenilo)piperazyno-1-tiokarbohydrazyd, Ts 7-(4-(4-metoksyfenilo)piperazyno-1-tiokarbohydrazyd, Ts 8-(4-morfolino)tiokarbohydrazyd, Ts 9-tert-butylo-4-(hydrazynylokarbonylo)piperazyno-1-tiokarbohydrazyd, Ts 10-4-[2-nitro-4-(trifluorometylo)fenilo]piperazyno-1-tiokarbohydrazyd, Ts 11-4-[3-chloro-5-(trifluorometylo)-2-pirydylo]piperazyno-1-tiokarbohydrazyd, Ts 12-[4-(2-pirydylo)-1-piperazyno]tiokarbohydrazyd, Ts 13-[4-(2-pirymidynylo)-1-piperazyno]tiokarbohydrazyd, Ts 14-[4-(2-pirazylo)-1-piperazyno]tiokarbohydrazyd;

## NITs 1

### imid 3-nitro-1,8-naftalowy (4-fenilo-1-piperydino)-1-tiokarbohydrazynu



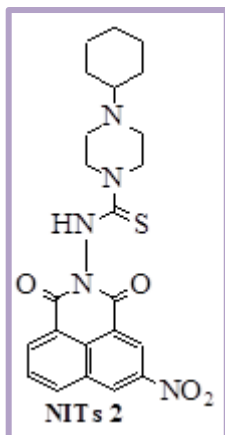
**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 73 %; **M** = 460,505 g/mol; **T<sub>f</sub>** = 220 - 221 °C; **LogP**: 3,05 ± 0,96; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 9.58 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.91–8.86 (m, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.15–8.11 (m, 1H), 7.38–7.32 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 4.89 (d, J=11.9 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.77–1.69 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 182.83, 161.77, 161.36, 146.49, 145.71, 137.91, 135.17, 131.72, 131.06, 129.94, 129.83, 129.01, 127.17, 126.81, 124.30, 124.23, 122.91, 49.90, 41.87, 33.11. **FT-IR** (KBr,

v, cm<sup>-1</sup>): 3439 (N-H...O, wiązanie wodorowe); 3335 (N-H); 3110-2940 (C-H aromatyczne); 2940-2750 (C-H alifatyczne); 1729 i 1697 (C=O imidowe); 1595 (N=O); 1543 (N-H); 1505 (C=C aromatyczne);



## NITs 2

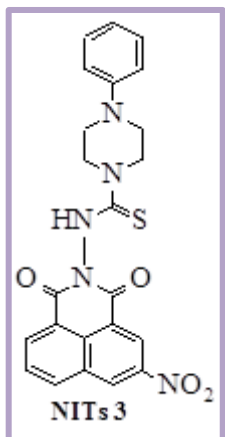
### imid 3-nitro-1,8-naftalowy (4-cykloheksylo-1-piperazyno)tiokarbohydrazynu



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 61 %; **M** = 467,541 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 254-256 °C; **LogP:** 2,45 ± 0,98; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 9.57 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.88 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.12 (dd, J=8.2, 7.5 Hz, 1H), 3.93 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 1.82–1.73 (m, 4H), 1.60 (d, 1H), 1.24 (t, J=9.4 Hz 4H), 1.11 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 182.85, 161.70, 161.31, 146.48, 137.59, 135.14, 131.71, 130.95, 129.93, 129.77, 124.26, 124.18, 62.94, 49.49, 48.66, 28.76, 26.32, 25.76. **FT-IR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3424 (N-H···O, wiązanie wodorowe); 3234 (N-H); 3110-2940 (C-H aromatyczne); 2940-2750 (C-H alifatyczne); 1730 i 1682 (C=O imidowe); 1598 (N=O); 1538 (N-H); 1511 (C=C aromatyczne);

## NITs 3

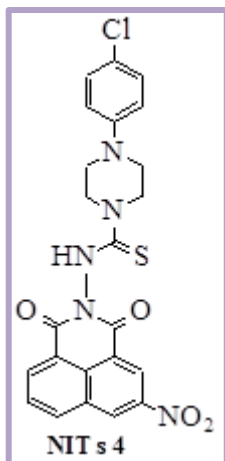
### imid 3-nitro-1,8-naftalowy (4-fenyl-1-piperazyno)tiokarbohydrazynu



**Pomarańczowe ciało stałe. Wydajność:** 47 %; **M** = 461,493 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 250-251 °C; **LogP:** 1,71 ± 1,00; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 9.57 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.88 (dd, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.27 (dd, 2H), 7.01 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.84 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.16 – 4.12 (m, 4H), 3.32 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 183.23, 161.69, 161.31, 150.88, 146.48, 137.62, 135.17, 131.72, 130.99, 129.93, 129.78, 129.51, 124.30, 124.18, 122.84, 119.69, 115.97, 48.76, 48.14. **FT-IR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3445 (N-H···O, wiązanie wodorowe); 3227 (N-H); 3110-2940 (C-H aromatyczne); 2940-2750 (C-H alifatyczne); 1729 i 1683 (C=O imidowe); 1597 (N=O); 1537 (N-H); 1502 (C=C aromatyczne);

#### NITs 4

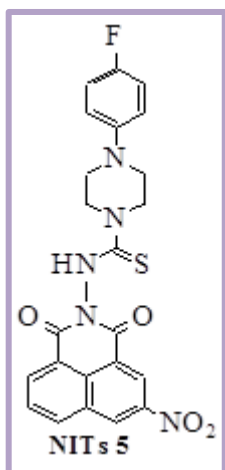
##### imid 3-nitro-1,8-naftalowy 4-(4-chlorofenylo)piperazyno-1-tiokarbohydrazyny



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 75 %; **M** = 495,938 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 245-246 °C; **LogP:** 2,44 ± 1,03; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 9.57 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.88 (dd, 1H), 8.77–8.75 (m, 1H), 8.12 (dd, 1H); 7.29–7.26 (m, 2H), 7.04–7.00 (m, 2H), 4.15–4.11 (m, 4H), 3.32 (s, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 183.25, 161.96, 161.30, 149.65, 146.47, 137.63, 135.18, 131.71, 130.99, 129.93, 129.78, 129.18, 124.29, 124.17, 123.12, 122.83, 117.32, 48.57, 47.84. **FT-IR** (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3445 (N-H···O, wiązanie wodorowe); 3357 (N-H); 3110-2940 (C-H aromatyczne); 2940-2750 (C-H alifatyczne); 1731 i 1696 (C=O imidowe); 1598 (N=O); 1539 (N-H); 1496 (C=C aromatyczne);

#### NITs 5

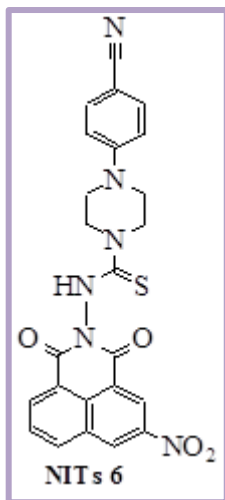
##### imid 3-nitro-1,8-naftalowy 4-(4-fluorofenylo)piperazyno-1-tiokarbohydrazyny



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 81 %; **M** = 479,484 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 258-260 °C; **LogP:** 1,79 ± 1,27; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 9.58 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.88 (dd, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.12–7.09 (m, 2H), 7.06–7.02 (m, 2H), 4.15–4.11 (m, 4H), 3.27–3.23 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 183.26, 161.69, 161.33, 148.03, 146.48, 137.63, 135.18, 131.72, 131.27, 129.94, 124.29, 124.18, 122.84, 117.92, 117.86, 115.96, 115.78, 49.03, 48.80. **FT-IR** (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3497 (N-H···O, wiązanie wodorowe); 3248 (N-H); 3110-2940 (C-H aromatyczne); 2940-2750 (C-H alifatyczne); 1732 i 1676 (C=O imidowe); 1596 (N=O); 1537 (N-H); 1507 (C=C aromatyczne);

## NITs 6

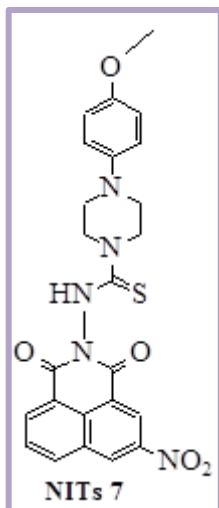
### imid 3-nitro-1,8-naftalowy 4-(4-cyjanofenylo)piperazyno-1-tiokarbohidrazydu



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 59 %; **M** = 486,503 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 275-276 °C; **LogP:** 1,58 ± 1,05; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 9.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.12 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.15 (m, 4H), 3.59 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 183.19, 161.67, 161.29, 152.84, 146.45, 137.63, 135.18, 133.83, 131.70, 130.99, 129.93, 129.77, 124.29, 124.15, 122.81, 120.54, 113.96, 98.61, 48.05, 45.62. **FT-IR** (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3447 (N-H···O, wiązanie wodorowe); 3285 (N-H); 3110-2940 (C-H aromatyczne); 2940-2750 (C-H alifatyczne); 1725 i 1690 (C=O imidowe); 1606 (N=O); 1540 (N-H); 1520 (C=C aromatyczne);

## NITs 7

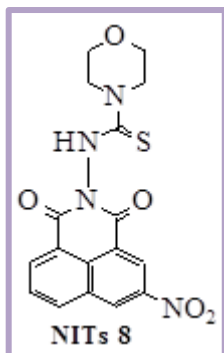
### imid 3-nitro-1,8-naftalowy 4-(4-metoksyfenylo)piperazyno-1-tiokarbohidrazydu



**Brazowe ciało stałe. Wydajność:** 58 %; **M** = 491,519 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 239-240 °C; **LogP:** 1,51 ± 1,00; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.59 (s, 1H), 9.56 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.87 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.14–8.10 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 4.16–4.11 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.16 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 183.22, 161.69, 161.31, 153.79, 146.46, 145.24, 137.61, 135.16, 131.70, 130.97, 129.92, 129.77, 124.28, 124.18, 122.84, 118.28, 114.80, 55.66, 49.84, 19.03. **FT-IR** (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3445 (N-H···O, wiązanie wodorowe); 3245 (N-H); 3110-2940 (C-H aromatyczne); 2940-2750 (C-H alifatyczne); 1731 i 1683 (C=O imidowe); 1597 (N=O); 1540 (N-H); 1510 (C=C aromatyczne);

## NITs 8

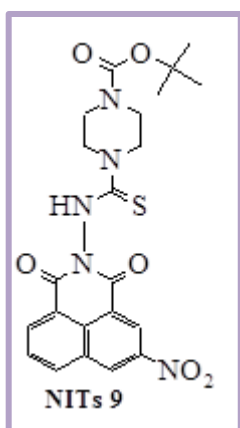
### imid 3-nitro-1,8-naftalowy (4-morfolino)tiokarbohydrydu



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 78 %; **M** = 386,382 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 270–273 °C; **LogP:**  $-0,04 \pm 0,97$ ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.89–8.84 (m, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.14–8.10 (m, 1H), 3.99–3.94 (m, 4H), 3.73 (dd, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 183.60, 161.65, 161.27, 146.46, 137.61, 135.16, 131.70, 130.97, 129.92, 129.77, 124.28, 124.17, 122.82, 66.15, 49.45. **FT-IR** (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3445 (N-H···O, wiązanie wodorowe); 3252 (N-H); 3110–2940 (C-H aromatyczne); 2940–2750 (C-H alifatyczne); 1732 i 1677 (C=O imidowe); 1596 (N=O); 1534 (N-H); 1511 (C=C aromatyczne);

## NITs 9

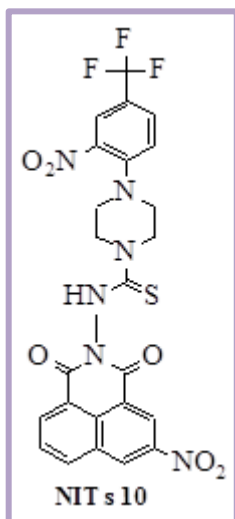
### imid 3-nitro-1,8-naftalowy tert-butylo-4-(hydrazynylokarbotionylo)piperazyno-1-tiokarbohydrydu



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 47 %; **M** = 485,513 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 231–233 °C; **LogP:**  $1,13 \pm 1,12$ ; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.55 (s, 1H), 9.56 (d, J=2.1 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.74 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 183.46, 161.64, 161.26, 154.35, 146.45, 137.61, 135.16, 131.70, 130.97, 129.92, 129.76, 124.27, 124.16, 122.82, 79.81, 56.63, 48.56, 28.52. **FT-IR** (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3453 (N-H···O, wiązanie wodorowe); 3212 (N-H); 3110–2940 (C-H aromatyczne); 2940–2750 (C-H alifatyczne); 1723 i 1679 (C=O imidowe); 1597 (N=O); 1541 (N-H); 1519 (C=C aromatyczne);

## NITs 10

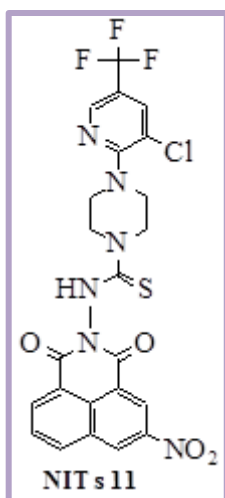
### imid 3-nitro-1,8-naftalowy 4-[2-nitro-4-(trifluorometylo)fenylo]piperazyno-1-tiokarbohydrazydu



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 57 %; **M** = 574,489 g/mol; **T<sub>f</sub>** = 254 - 255 °C; **LogP:** 3,99 ± 1,08; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 9.57 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.89–8.87 (m, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.21 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.15–8.10 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.51 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.17–4.11 (m, 4H), 3.49–3.41 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 183.39, 161.66, 161.27, 147.49, 146.47, 138.87, 137.64, 135.18, 131.71, 131.01, 130.99, 129.95, 129.78, 125.18, 124.48, 124.30, 124.16, 123.02, 122.86, 121.23, 119.61, 119.35, 49.16, 48.09. **FT-IR** (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3430 (N-H···O, wiązanie wodorowe); 3304 (N-H); 3110-2940 (C-H aromatyczne); 2940-2750 (C-H alifatyczne); 1729 i 1697 (C=O imidowe); 1599 (N=O); 1566 (N-H); 1527 (C=C aromatyczne);

## NITs 11

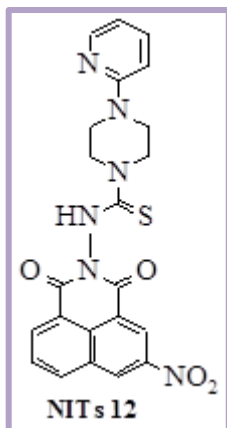
### imid 3-nitro-1,8-naftalowy 4-[3-chloro-5-(trifluorometylo)-2-pirydylo]piperazyno-1-tiokarbohydrazydu



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 43 %; **M** = 564,924 g/mol; **T<sub>f</sub>** = 266-268 °C; **LogP:** 3,84 ± 1,06; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 9.58 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.88 (dd, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.16–8.11 (m, 1H), 4.17–4.13 (m, 4H), 3.70–3.67 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 183.60, 161.67, 161.29, 159.59, 146.48, 143.78, 137.64, 137.21, 135.18, 131.72, 131.00, 129.94, 127.19, 125.16, 124.30, 124.18, 122.89, 122.84, 120.18, 119.29, 119.06, 48.53, 47.95. **FT-IR** (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3431 (N-H···O, wiązanie wodorowe); 3193 (N-H); 3110-2940 (C-H aromatyczne); 2940-2750 (C-H alifatyczne); 1728 i 1699 (C=O imidowe); 1611 (N=O); 1599 (N-H); 1539 (C=C aromatyczne);

## NITs 12

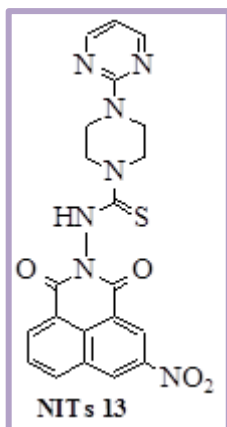
### imid 3-nitro-1,8-naftalowy [4-(2-pirydylo)-1-piperazyno]tiokarbohydrydu



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 54 %; **M** = 462,481 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 249–250 °C; **LogP:** 0,79 ± 1,01; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.58 (s, 1H), 9.57 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.88 (dd, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.14–8.10 (m, 1H), 7.62–7.57 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.68–6.67 (m, 1H), 4.1–4.09 (m, 4H), 3.73–3.68 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 183.26, 161.69, 161.30, 158.91, 148.05, 146.47, 138.13, 137.61, 135.17, 131.71, 130.98, 129.93, 129.78, 124.29, 124.18, 122.84, 113.74, 107.53, 48.45, 44.20. **FT-IR** (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3439 (N-H ⋯ O, wiązanie wodorowe); 3171 (N-H); 3110–2940 (C-H aromatyczne); 2940–2750 (C-H alifatyczne); 1728 i 1694 (C=O imidowe); 1599 (N=O); 1535 (N-H); 1504 (C=C aromatyczne);

## NITs 13

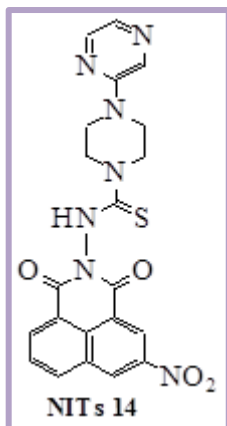
### imid 3-nitro-1,8-naftalowy [4-(2-pirymidynylo)-1-piperazyno]tiokarbohydrydu



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 56 %; **M** = 463,469 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 271–272 °C; **LogP:** 1,14 ± 1,00; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.58 (s, 1H), 9.57 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.75 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J=4.8 Hz, 2H), 8.12 (m, 1H), 6.71 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.12–4.09 (m, 4H), 3.90 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 183.35, 161.68, 161.46, 161.29, 158.49, 146.47, 137.61, 135.17, 131.71, 130.98, 129.93, 129.78, 124.29, 124.18, 122.84, 111.06, 48.51, 43.09. **FT-IR** (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3423 (N-H⋯O, wiązanie wodorowe); 3222 (N-H); 3110–2940 (C-H aromatyczne); 2940–2750 (C-H alifatyczne); 1725 i 1685 (C=O imidowe); 1591 (N=O); 1555 (N-H); 1539 (C=C aromatyczne);

## NITs 14

### imid 3-nitro-1,8-naftalowy [4-(2-pirazynylo)-1-piperazyno]tiokarbohydrydu



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 61 %; **M** = 463,469 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 275-276 °C; **LogP:** 0,35 ± 1,04; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 9.57 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.88 (dd, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.37 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.15–8.11 (m, 2H), 7.90 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.16–4.12 (m, 4H), 3.81–3.76 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 183.32, 161.68, 161.54, 154.64, 146.48, 142.03, 137.63, 135.18, 133.20, 131.77, 131.72, 131.00, 129.94, 129.78, 124.30, 124.17, 122.83, 48.21, 43.53. **FT-IR** (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3445 (N-H···O, wiązanie wodorowe); 3193 (N-H); 3110-2940 (C-H aromatyczne); 2940-2750 (C-H alifatyczne); 1728 i 1696 (C=O imidowe); 1595 (N=O); 1539 (N-H); 1518 (C=C aromatyczne);

## 4. 10. SYNTEZA NAFTALTIOSEMIDIIMIDÓW – NDITs

Naftaltiosemediimidy oznaczone symbolami **NDITs 1 – 3** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną poniżej. W *Tabeli 29* zestawiono gramaturę poszczególnych tiosemkarbazydów (Ts) użytych do syntezy oraz wydajność reakcji.

Do probówki reakcyjnej o pojemności 20 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne (dipol) odważono 67 mg (0,25 mmol) handlowo dostępnego dibezwodnika 1,4,5,8-naftaltetrakarboksylowego, 0,5 mmol odpowiedniego tiosemkarbazydu Ts 1/Ts 4/Ts 13 (*Tab. 29*) oraz odmierzono 10 ml alkoholu etylowego. Probówkę reakcyjną zamknięto szczelnie septą i umieszczono w reaktorze mikrofalowym firmy CEM. Reakcję prowadzono przez okres 20 minut w temperaturze 80 °C w polu mikrofalowym o mocy 45 W. Po wykonaniu powyższych czynności otrzymaną mieszaninę wymrożono. Wydzielony produkt odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem na lejku ze spiekim szklanym, a następnie oczyszczano poprzez krystalizację z octanu etylu i suszono na powietrzu. Zgodnie z opisaną powyżej

procedurą otrzymano trzy nowe związki. Struktury chemiczne scharakteryzowano za pomocą następujących metod spektroskopowych  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR.

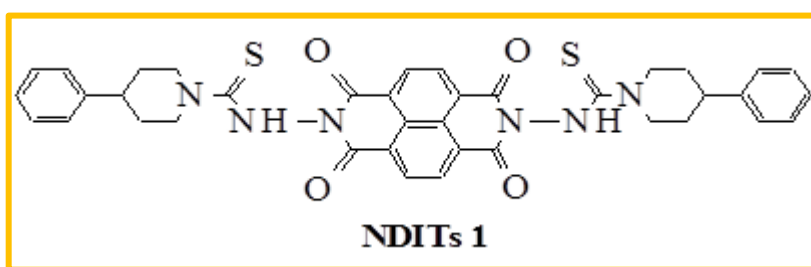
Tabela 29. Gramatura tiosemikarbazydów Ts 1/4/13 użytych do syntezy **NDITs 1- 3** oraz wydajność reakcji.

OTRZYMANY ZWIĄZEK	SUBSTRAT Ts-TIOSEMIKARBAZYD	MASA Ts [mg]	WYDAJNOŚĆ REAKCJI [%]
<b>NDITs 1</b>	<b>Ts 1</b>	117,7	62
<b>NDITs 2</b>	<b>Ts 13</b>	119,2	54
<b>NDITs 3</b>	<b>Ts 4</b>	135,4	71

Ts 1-(4-fenyl-1-piperydino)-1-tiokarbohydrazyd, Ts 13-[4-(2-pirymidynylo)-1-piperazyno]tiokarbohydrazyd, Ts 4-4-(4-chlorofenyl)piperazyno-1-tiokarbohydrazyd;

### NDITs 1

diimid 1,4,5,8-naftaltetrakarboksylowy (4-fenyl-1-piperydino)-1-tiokarbohydrazidu



**Brązowe ciało stałe.**

**Wydajność:** 62 %;

**M** = 702,84 g/mol;

**T<sub>t</sub>** = 252 - 253 °C;

**LogP:** 3,19 ± 1,14;

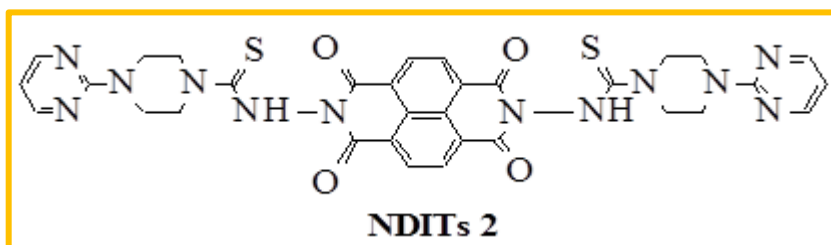
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.53 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.30 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 4.90 (d,  $J=12.2$  Hz, 1H), 2.96 (ddd,  $J=12.2, 8.0, 4.3$  Hz, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.73 (dd,  $J=22.2, 11.9$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  182.81, 161.57, 145.70, 132.04, 131.92, 129.01, 127.17, 126.92, 126.82, 49.88, 41.84, 33.12.



## NDITs 2

diimid 1,4,5,8-naftaltetrakarboksylowy  
piperazyno]tiokarbohydrazynu

[4-(2-pirymidynylo)-1



Brązowe ciało stałe.

Wydajność: 54 %;

M = 708,77 g/mol;

T<sub>t</sub> = 284 - 285 °C;

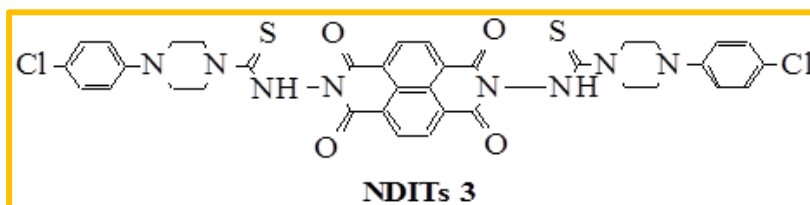
LogP: -0,62 ± 1,22;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.44 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.91 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 183.39, 161.70, 161.48, 158.48, 131.90, 127.19, 111.06, 48.58, 48.52, 43.11.

## NDITs 3

diimid 1,4,5,8-naftaltetrakarboksylowy  
tiokarbohydrazynu

4-(4-chlorofenylo)piperazyno-1-



Zielone ciało stałe.

Wydajność: 71 %;

M = 773,71 g/mol;

T<sub>t</sub> = 278 - 279 °C;

LogP: 1,96 ± 1,27; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.80 - 10.53 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.26 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.00 (d, J=9.1 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 183.26, 161.51, 149.58, 132.04, 131.89, 129.16, 127.16, 127.05, 126.92, 126.91, 123.13, 117.28, 48.63, 47.84.

## 4. 11. SYNTEZA PIROMELITOTIOSEMIDIIMIDÓW – PMITs

Piromelitotiosemediimidy oznaczone symbolami **PMITs 1 – 3** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną poniżej. W *Tabeli 30* zestawiono gramaturę poszczególnych tiosemkarbazydów (Ts) użytych do syntezy oraz wydajność reakcji.

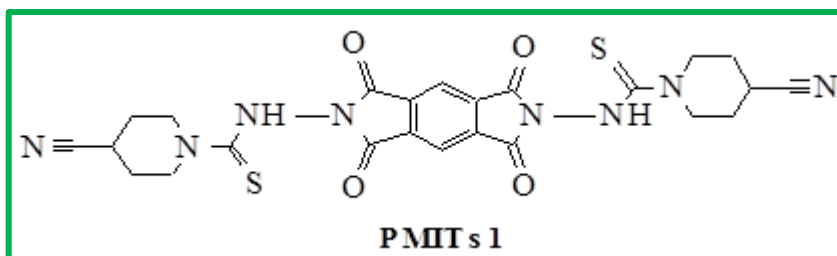
Do próbki reakcyjnej o pojemności 20 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne (dipol) odważono 54,5 mg (0,25 mmol) handlowo dostępnego dibezwodnika piromelitowego, 0,5 mmol odpowiedniego tiosemkarbazydu Ts 1/Ts 13/Ts 15 (*Tab. 30*) oraz odmierzono 10 ml alkoholu etylowego. Probówkę reakcyjną zamknięto szczelnie septą i umieszczono w reaktorze mikrofalowym firmy CEM. Reakcję prowadzono przez okres 20 minut w temperaturze 80 °C w polu mikrofalowym o mocy 45 W. Po wykonaniu powyższych czynności otrzymaną mieszaninę wymroźono. Wydzielony produkt odsączono pod zmniejszonym ciśnieniem na lejku ze spiekim szklanym, a następnie oczyszczano poprzez krystalizację z octanu etylu i suszono na powietrzu. Zgodnie z opisaną powyżej procedurą otrzymano trzy nowe związki. Struktury chemiczne scharakteryzowano za pomocą następujących metod spektroskopowych  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR.

Tabela 30. Gramatura tiosemkarbazydów Ts 1/13/15 użytych do syntezy **PMITs 1- 3** oraz wydajność reakcji.

OTRZYMANY ZWIĄZEK	SUBSTRAT Ts-TIOSEMIKARBAZYD	MASA Ts [mg]	WYDAJNOŚĆ REAKCJI [%]
<b>PMITs 1</b>	<b>Ts 15</b>	92,1	82
<b>PMITs 2</b>	<b>Ts 13</b>	119,2	74
<b>PMITs 3</b>	<b>Ts 1</b>	117,7	81
Ts 15-(4-cyjanopiperydino)-1-tiokarbonydrazid, Ts 13-[4-(2-pirymidynylo)-1 piperazyno]tiokarbonydrazid, Ts 1-(4-fenilo-1-piperydino)-1-tiokarbonydrazid;			

## PMITs 1

### diimid piromelitowy (4-cyjanopiperydino)-1-tiokarbohydrazynu



**Białe ciało stałe.**

**Wydajność:** 82 %;

**M** = 550,61 g/mol;

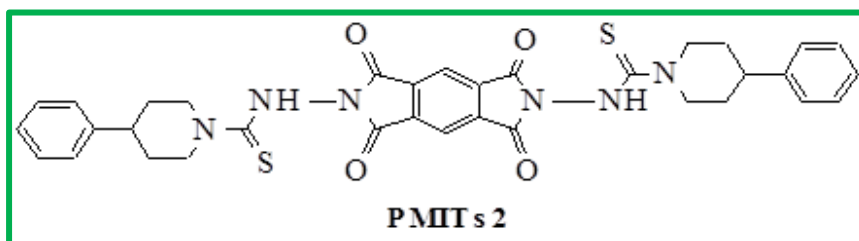
**T<sub>t</sub>** = 292 - 293 °C;

**LogP:** -2,29 ± 1,21;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.71 – 10.50 (m, 1H), 8.52 – 8.37 (m, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 3.72 (ddd, J=26.3, 14.5, 9.9 Hz, 2H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 182.77, 164.19, 135.78, 122.19, 119.57, 47.78, 28.27, 25.52.

## PMITs 2

### diimid piromelitowy [4-(2-pirymidynylo)-1 piperazyno]tiokarbohydrazynu



**Białe ciało stałe.**

**Wydajność:** 74 %;

**M** = 658,71 g/mol;

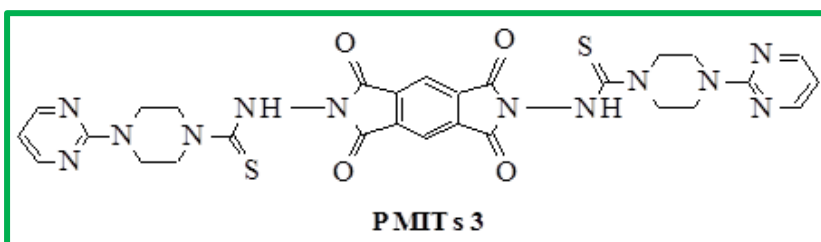
**T<sub>t</sub>** = 293 - 294 °C;

**LogP:** 3,15 ± 1,20;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 8.50 – 8.39 (m, 3H), 6.71 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J=5.0 Hz, 4H), 3.89 (dd, J=12.0, 7.3 Hz, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 182.84, 164.20, 161.37, 158.48, 135.77, 119.52, 111.07, 48.77, 42.93.

### PMITs 3

#### diimid piromelitowy (4-fenilo-1-piperydino)-1-tiokarbonyldrazyny



**Białe ciało stałe.**

**Wydajność:** 81 %;

**M** = 652,79 g/mol;

**T<sub>t</sub>** = 262 - 263 °C;

**LogP:** -0,66 ± 1,28;

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 8.57 – 8.40 (m, 1H), 7.39 – 7.17 (m, 5H), 4.82 (s, 2H), 3.05 – 2.83 (m, 1H), 2.08 – 1.82 (m, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 182.33, 164.31, 145.57, 135.80, 128.99, 127.18, 126.82, 119.39, 49.93, 41.71, 33.01.

## 4. 12. SYNTEZA 3 - NITRONAFTALIMIDÓW – 3-NNI

3 - Nitronaftalimidy oznaczone symbolami **3-NNI 1 – 8** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną poniżej. W *Tabeli 31* zestawiono objętość poszczególnych amin ciekłych (Ami) użytych do syntezy oraz wydajność reakcji.

Do kolby reakcyjnej o pojemności 50 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne (dipol) odważono 486,4 mg (2 mmol) handlowo dostępnego 3-nitro-1,8-naftalowego, 4 mmol Ami 1 – 8 (*Tab. 31*) oraz odmierzone 10 ml alkoholu etylowego. Kolbę reakcyjną zamknięto szczelnie septą i umieszczono w łaźni olejowej na mieszadle magnetycznym. Reakcję prowadzono przez okres 2 godzin w temperaturze 80°C. Po wykonaniu powyższych czynności otrzymaną mieszaninę wymroźono a następnie wydzielony produkt odsączono grawitacyjnie i suszono na powietrzu. Zgodnie z opisaną powyżej procedurą otrzymano osiem związków, które były wykorzystane jako produkty pośrednie do drugiego etapu syntezy odpowiednich **ImNI**. Struktury chemiczne scharakteryzowano za pomocą następujących metod spektroskopowych <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR.

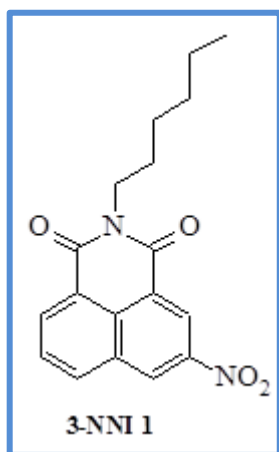
Tabela 31. Objętość amin Ami 1-8 użytych do syntezy **3-NNI 1- 8** oraz wydajność reakcji.

OTRZYMANY ZWIĄZEK	SUBSTRAT AMINA	OBJĘTOŚĆ AMINY [ml]	WYDAJNOŚĆ REAKCJI [%]
<b>3-NNI 1</b>	<b>Ami 1</b>	0,53	83
<b>3-NNI 2</b>	<b>Ami 2</b>	0,66	75
<b>3-NNI 3</b>	<b>Ami 3</b>	0,44	65
<b>3-NNI 4</b>	<b>Ami 4</b>	0,5	56
<b>3-NNI 5</b>	<b>Ami 5</b>	0,5	64
<b>3-NNI 6</b>	<b>Ami 6</b>	0,51	75
<b>3-NNI 7</b>	<b>Ami 7</b>	0,46	69
<b>3-NNI 8</b>	<b>Ami 8</b>	0,36	48

**Ami 1**-N-heksyloamina, **Ami 2**-2-etylo-1-heksyloamina, **Ami 3**-benzyloamina, **Ami 4**-2,4-dimetyloanilina, **Ami 5**-fenyloetyloamina, **Ami 6**-4-metylobenzyloamina, **Ami 7**-4-fluorobenzyloamina, **Ami 8**-anilina;

### 3-NNI 1

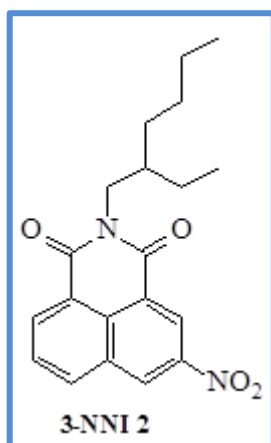
#### 3-nitro-N-heksylo-1,8-naftalimid



**Jasnoróżowe ciało stałe. Wydajność: 83 %. M** = 326,347 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 132 – 133 °C; **LogP**: 3,57 ± 0,86; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.45 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.93 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.04 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.04 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.32 (m, 6H), 0.87 (t, J=6.5 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 163.20, 162.69, 146.29, 136.72, 134.35, 131.30, 130.10, 129.96, 129.69, 124.47, 123.30, 123.04, 31.41, 27.77, 26.61, 22.43, 14.37;

### 3-NNI 2

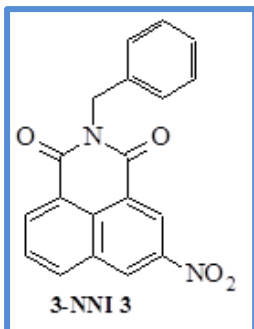
#### 3-nitro-2-etylo-1-heksylo-1,8-naftalimid



**Jasnoróżowe ciało stałe. Wydajność: 75 %. M** = 354,4 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 114 – 115 °C; **LogP**: 4,45 ± 0,86; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 8.92 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.65 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.04 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 1H), 1.39 – 1.20 (m, 8H), 0.86 (m, J=7.9, 6.1 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 163.55, 163.05, 146.30, 136.73, 134.45, 131.30, 130.09, 129.95, 129.70, 124.36, 123.41, 122.94, 44.04, 37.67, 30.58, 28.86, 23.98, 22.88, 14.37, 10.89.

### 3-NNI 3

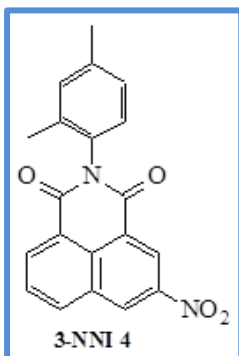
#### 3-nitro-benzylo-1,8-naftalimid



**Beżowe ciało stałe. Wydajność:** 65 %. **M** = 332,31 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 213 - 214 °C; **LogP:** 2,69 ± 0,86; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.70 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.06 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J=6.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 163.33, 162.85, 146.45, 137.45, 136.95, 134.61, 131.43, 130.26, 130.16, 129.71, 128.81, 128.11, 127.61, 124.47, 123.63, 123.00, 43.76;

### 3-NNI 4

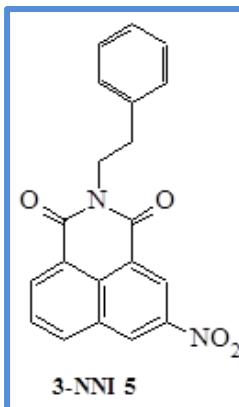
#### 3-nitro-2,6-dimetylobenzylo-1,8-naftalimid



**Beżowe ciało stałe. Wydajność:** 56 %. **M** = 346,336 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 306 - 307 °C; **LogP:** 3,59 ± 0,86; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.98 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.71 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.10 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 163.19, 162.68, 146.36, 138.56, 137.03, 135.78, 134.60, 132.51, 131.56, 130.58, 130.39, 129.77, 129.21, 127.74, 124.86, 123.56, 123.41, 21.18, 17.47;

### 3-NNI 5

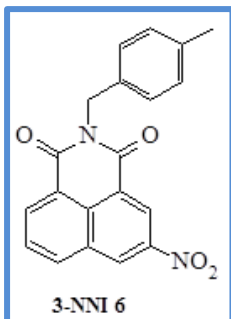
#### 3-nitro-fenylloetylo-1,8-naftalimid



**Jasnoróżowe ciało stałe. Wydajność:** 64 %. **M** = 346,336 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 208 - 209 °C; **LogP:** 3,11 ± 0,86; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 9.44 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.98 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 4.34 – 4.30 (m, 2H), 3.01 – 2.97 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 163.12, 162.61, 146.48, 139.13, 136.77, 134.36, 131.41, 130.10, 130.03, 129.69, 129.08, 128.91, 126.83, 124.56, 123.34, 123.10, 41.76, 33.89;

### 3-NNI 6

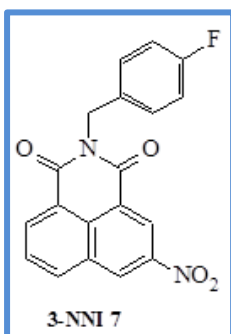
#### 3-nitro-4-metylobenzylo-1,8-naftalimid



**Beżowe ciało stałe. Wydajność:** 75 %. **M** = 346,336 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 242 - 243 °C; **LogP:** 3,15 ± 0,86; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 9.47 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.79 (dd, J=8.3, 0.9 Hz, 1H), 8.72 (dd, J=7.3, 1.2 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.9 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 163.33, 162.85, 146.53, 136.95, 136.83, 134.60, 134.49, 131.48, 130.25, 130.13, 129.73, 129.36, 128.21, 124.54, 123.64, 123.08, 43.53, 21.07;

### 3-NNI 7

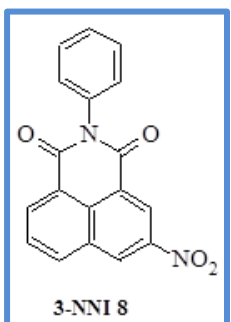
#### 3-nitro-4-fluorobenzylo-1,8-naftalimid



**Beżowe ciało stałe. Wydajność:** 69 %. **M** = 350,3 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 230 - 231 °C; **LogP:** 2,74 ± 0,90; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 9.46 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.79 (dd, J=8.3, 0.9 Hz, 1H), 8.72 (dd, J=7.3, 1.1 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 5.28 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 163.35, 162.88, 160.89, 146.49, 136.97, 134.60, 133.66, 131.45, 130.45, 130.39, 130.27, 129.71, 124.54, 123.62, 123.06, 115.61, 115.44, 43.13;

### 3-NNI 8

#### 3-nitro-fenilo-1,8-naftalimid



**Jasnoróżowe ciało stałe. Wydajność:** 48 %. **M** = 318,28 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 272 - 273 °C; **LogP:** 2,67 ± 0,86; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.93 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.68 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.08 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.50 (t, J=7.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.5 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 163.50, 162.96, 146.26, 136.84, 136.09, 134.35, 131.42, 130.40, 130.21, 129.72, 129.44, 128.91, 125.09, 123.6, 123.23;

#### 4. 13. SYNTEZA 3 - AMINONAFTALIMIDÓW – 3-ANI

3-Aminonaftalimidy oznaczone symbolami **3-ANI 1 – 8** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną poniżej. W Tabeli 32 Zestawiono poszczególne 3-nitronaftalimidy użyte do syntezy **3-ANI** oraz wydajność reakcji.

Do dwuszyjnej kolby okrągłodennej o pojemności 150 ml zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne (dipol) wprowadzono ilościowo otrzymany odpowiedni 3-nitronaftalimid **3-NNI 1 – 8** (Tab. 32), 24 mg 10% palladu na węglu aktywnym (Pd/C) pełniącego rolę katalizatora oraz odmierzone 3 ml 96 % wodzianu hydrazyny i 20 ml alkoholu etylowego. Kolbę reakcyjną zamknięto szczelnie septą i zaopatrzone w chłodnicę zwrotną a następnie umieszczono w łaźni olejowej na mieszadle magnetycznym. Reakcję prowadzono przez okres 6 godzin w temperaturze 60°C i atmosferze azotu. Po wykonaniu powyższych czynności rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej a otrzymany produkt oczyszczano w rozdzielaczu poprzez trzykrotną ekstrakcję w układzie chloroform:woda. Zebrane warstwy organiczne połączono i osuszono bezwodnym siarczanem(VI) magnezu. Po odsączeniu środka suszącego, rozpuszczalnik ponownie odparowano na wyparce rotacyjnej. Produkt suszono na powietrzu. Zgodnie z opisaną powyżej procedurą otrzymano osiem związków, które były wykorzystane jako produkty pośrednie do trzeciego etapu syntezy odpowiednich **ImNI**. Struktury chemiczne scharakteryzowano za pomocą następujących metod spektroskopowych  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR. Czystość związków określano za pomocą analizy elementarnej.

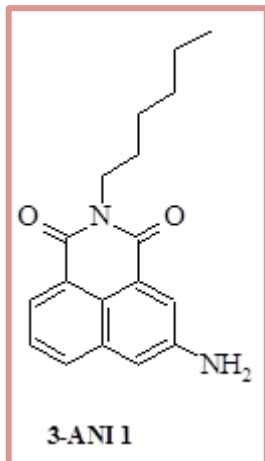
Tabela 32. Substraty użyte do syntezy **3-ANI 1- 8**  
oraz wydajność reakcji.

OTRZYMANY ZWIĄZEK	SUBSTRAT 3-NNI-3-NITRONAFTALIMID	WYDAJNOŚĆ REAKCJI [%]
<b>3-ANI 1</b>	<b>3-NNI 1</b>	56
<b>3-ANI 2</b>	<b>3-NNI 2</b>	71
<b>3-ANI 3</b>	<b>3-NNI 3</b>	68
<b>3-ANI 4</b>	<b>3-NNI 4</b>	54
<b>3-ANI 5</b>	<b>3-NNI 5</b>	77
<b>3-ANI 6</b>	<b>3-NNI 6</b>	78
<b>3-ANI 7</b>	<b>3-NNI 7</b>	63
<b>3-ANI 8</b>	<b>3-NNI 8</b>	68
3-NNI 1-3-nitro-N-heksylo-1,8-naftalimid, 3-NNI 2-3-nitro-2etylo-1-heksylo-1,8-naftalimid, 3-NNI 3-3-nitro-benzylo-1,8-naftalimid, 3-NNI 4-3-nitro-2,4-dimetyloanilino-1,8-naftalimid, 3-NNI 5-3-nitro-feniloetylo-1,8-naftalimid, 3-NNI 6-3-nitro-4-metylobenzylo-1,8-naftalimid, 3-NNI 7-3-nitro-4-fluorobenzylo-1,8-naftalimid, 3-NNI 8-3-nitro-fenilo-1,8-naftalimid;		



### 3-ANI 1

#### 3-amino-N-heksylo-1,8-naftalimid

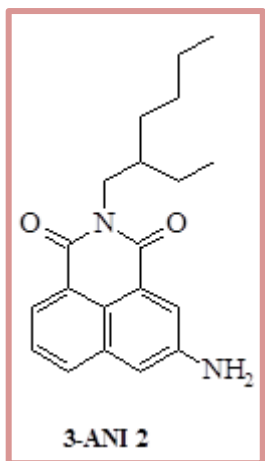


**Pomarańczowe ciało stałe. Wydajność:** 56 %. **M** = 296,36 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 127 - 128 °C; **LogP:** 2,56 ± 0,85; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 8.06 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.96 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 2H), 1.62 – 1.56 (m, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 6H), 0.86 – 0.82 (m, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 164.19, 164.01, 148.34, 134.00, 131.89, 127.38, 125.83, 123.02, 122.21, 122.16, 121.01, 112.13, 31.43, 27.93, 26.65, 22.45, 14.36; **Anal. Elem.** dla C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> teoretyczna: C 72,95 %; H 6,80 %; N 9,45

%; wyznaczona: C 72,64 %; H 6,37 %; N 9,11 %;

### 3-ANI 2

#### 3-amino-2-etylo-1-heksylo-1,8-naftalimid

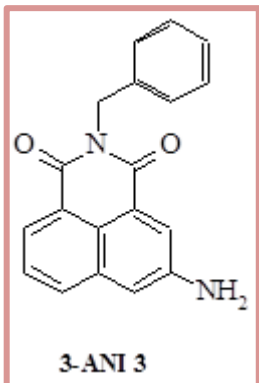


**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 71 %. **M** = 324,42 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 141 - 142 °C; **LogP:** 3,44 ± 0,85; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 8.06 (dd, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.03 – 8.00 (m, 1H), 7.96 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.05 – 3.89 (m, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.34 – 1.17 (m, 8H), 0.92 – 0.76 (m, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 164.57, 164.40, 148.36, 134.00, 131.88, 127.41, 125.92, 122.98, 122.26, 122.20, 121.04, 112.12, 43.58, 37.63, 30.62, 28.55, 24.07, 22.89, 14.35, 10.97; **Anal. Elem.** dla C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> teoretyczna:

C 74,04 %; H 7,46 %; N 8,64 %; wyznaczona: C 73,87 %; H 7,25 %; N 8,32 %;

### 3-ANI 3

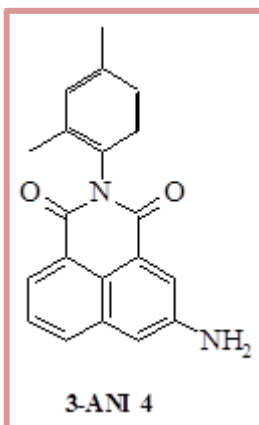
#### 3-amino-benzylo-1,8-naftalimid



**Pomarańczowe ciało stałe. Wydajność:** 68 %. **M** = 302,33 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 213 - 214 °C; **LogP:** 1,68 ± 0,86; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 8.09 (dd, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.99 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 5H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.19 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 164.29, 164.13, 148.42, 137.99, 134.07, 132.20, 128.83, 127.87, 127.47, 127.46, 126.13, 122.89, 122.38, 122.08, 121.08, 112.39, 43.25. **Anal. Elem.** dla C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> teoretyczna: C 75,48 %; H 4,67 %; N 9,27 %; wyznaczona: C 75,32 %; H 4,53 %; N 9,11 %;

### 3-ANI 4

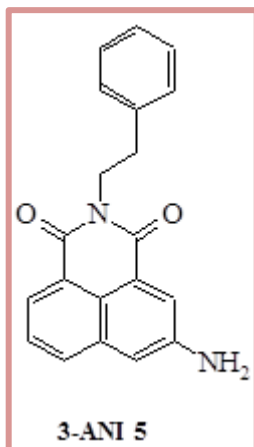
#### 3-amino-2,4-dimetyloanilino-1,8-naftalimid



**Czerwone ciało stałe. Wydajność:** 54 %. **M** = 316,35 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 261 - 262 °C; **LogP:** 2,58 ± 0,85; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 8.11 – 8.09 (m, 1H), 8.09 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.35 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 2.36 (s, J=3.2 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 164.17, 163.99, 148.42, 138.14, 135.66, 134.23, 133.18, 132.22, 131.44, 129.35, 127.66, 127.47, 126.06, 123.28, 122.50, 122.34, 121.55, 112.36, 21.16, 17.50. **Anal. Elem.** dla C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> teoretyczna: C 75,93 %; H 5,10 %; N 8,86 %; wyznaczona: C 75,64 %; H 4,97 %; N 8,71 %;

### 3-ANI 5

#### 3-amino-fenylloetylo-1,8-naftalimid

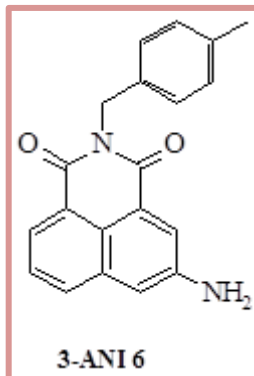


**Pomarańczowe ciało stałe. Wydajność:** 77 %. **M** = 316,35 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 178 - 179 °C; **LogP:** 2,10 ± 0,85; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 8.07 (dd, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 7.96 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 5H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.26 – 4.20 (m, 2H), 2.93 – 2.90 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 164.12, 163.92, 148.35, 139.26, 134.02, 131.99, 129.10, 128.92, 127.41, 126.80, 125.88, 122.99, 122.18, 121.03, 112.20, 41.36, 34.00. **Anal. Elem.** dla C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> teoretyczna: C 75,93 %; H 5,10 %; N 8,86 %;

wyznaczona: C 75,64 %; H 4,84 %; N 8,39 %;

### 3-ANI 6

#### 3-amino-4-metylobenzylo-1,8-naftalimid

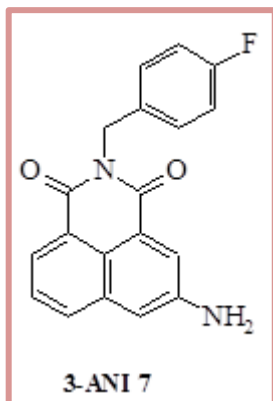


**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 78 %. **M** = 316,35 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 224 - 225 °C; **LogP:** 2,14 ± 0,86; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 8.08 (dd, J=7.2, 1.0 Hz, 1H), 8.06 – 8.03 (m, 1H), 7.98 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.30 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 164.26, 164.09, 148.41, 136.58, 135.00, 134.06, 132.17, 129.35, 127.98, 127.47, 126.27,

122.91, 122.35, 122.10, 121.05, 112.36, 42.97, 21.11. **Anal. Elem.** dla C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> teoretyczna: C 75,93 %; H 5,10 %; N 8,86 %; wyznaczona: C 75,45 %; H 5,02 %; N 8,74 %;

### 3-ANI 7

#### 3-amino-4-fluorobenzyl-1,8-naftalimid

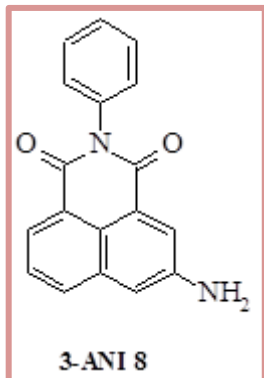


**Pomarańczowe ciało stałe. Wydajność:** 63 %. **M** = 320,32 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 229 - 230 °C; **LogP:** 1,73 ± 0,90; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.20 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 164.29, 164.13, 148.41, 134.22, 134.19, 134.07, 132.23, 130.22, 130.14, 127.47, 126.14, 122.88, 122.39, 122.08, 121.10, 115.67, 115.46, 112.43, 42.59. **Anal.**

**Elem.** dla C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> teoretyczna: C 71,24 %; H 4,09 %; N 8,75 %; wyznaczona: C 71,11 %; H 3,75 %; N 5,84 %;

### 3-ANI 8

#### 3-amino-fenyl-1,8-naftalimid



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 68 %. **M** = 288,30 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 243 - 244 °C; **LogP:** 1,66 ± 0,85; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (dd, J=8.6, 6.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.34 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 164.50, 164.32, 148.36, 136.73, 134.18, 132.09, 129.63, 129.30, 128.53, 127.41, 125.90, 123.52, 122.72, 122.20,

121.52, 112.29. **Anal. Elem.** dla C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> teoretyczna: C 74,99 %; H 4,20 %; N 9,72 %; wyznaczona: C 74,87 %; H 4,04 %; N 9,64 %;

## 4. 14. SYNTEZA IMINONAFTALIMIDÓW – ImNI

Iminonaftalimidy oznaczone symbolami **ImNI**: **1a**, **1b**, **1c**, **2a**, **2c**, **3a**, **3b**, **4a**, **4c**, **5a**, **5b**, **5c**, **6b**, **7a**, **8b** otrzymano zgodnie z procedurą opisaną poniżej. W *Tabeli 33* zestawiono gramaturę poszczególnych **3-ANI** oraz aldehydów (Ald) użytych do syntezy **ImNI** oraz wydajność reakcji.

Tabela 33. Gramatura 3-aminonaftalimidów **3-ANI 1 – 8** oraz aldehydów Ald a – c użytych do syntezy **ImNI**.

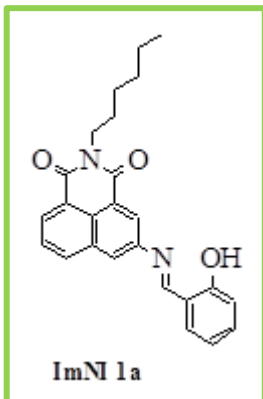
OTRZYMANY ZWIĄZEK	SUBSTRAT 1 3-ANI- 3-AMINONAFTALIMID	MASA 3-ANI [mg]	SUBSTRAT 2 Ald- ALDEHYDY a-c	MASA/OBJĘTOŚĆ Ald [mg lub ml]	WYDAJNOŚĆ REAKCJI [%]
<b>ImNI 1a</b>	<b>3-ANI 1</b>	120	<b>Ald a</b>	0,04 ml	72
<b>ImNI 1b</b>	<b>3-ANI 1</b>	120	<b>Ald b</b>	80 mg	64
<b>ImNI 1c</b>	<b>3-ANI 1</b>	120	<b>Ald c</b>	148 mg	63
<b>ImNI 2a</b>	<b>3-ANI 2</b>	128	<b>Ald a</b>	0,04 ml	74
<b>ImNI 2c</b>	<b>3-ANI 2</b>	128	<b>Ald c</b>	148 mg	74
<b>ImNI 3a</b>	<b>3-ANI 3</b>	120	<b>Ald a</b>	0,04 ml	77
<b>ImNI 3b</b>	<b>3-ANI 3</b>	120	<b>Ald b</b>	80 mg	48
<b>ImNI 4a</b>	<b>3-ANI 4</b>	128	<b>Ald a</b>	0,04 ml	76
<b>ImNI 4c</b>	<b>3-ANI 4</b>	128	<b>Ald c</b>	148 mg	51
<b>ImNI 5a</b>	<b>3-ANI 5</b>	128	<b>Ald a</b>	0,04 ml	61
<b>ImNI 5b</b>	<b>3-ANI 5</b>	128	<b>Ald b</b>	80 mg	89
<b>ImNI 5c</b>	<b>3-ANI 5</b>	128	<b>Ald c</b>	148 mg	69
<b>ImNI 6b</b>	<b>3-ANI 6</b>	128	<b>Ald b</b>	80 mg	44
<b>ImNI 7a</b>	<b>3-ANI 7</b>	128	<b>Ald a</b>	0,04 ml	35
<b>ImNI 8b</b>	<b>3-ANI 8</b>	116	<b>Ald b</b>	80 mg	41

**3-ANI 1**-3-amino-N-heksylo-1,8-naftalimid, **3-ANI 2**-3-amino-2etylo-1-heksylo-1,8-naftalimid, **3-ANI 3**-3-amino-benzylo-1,8-naftalimid, **3-ANI 4**-3-amino-2,4-dimetyloanilino-1,8-naftalimid, **3-ANI 5**-3-amino-feniloetylo-1,8-naftalimid, **3-ANI 6**-3-amino-4-metylobenzylo-1,8-naftalimid, **3-ANI 7**-3-amino-4-fluorobenzylo-1,8-naftalimid, **3-ANI 8**-3-amino-fenilo-1,8-naftalimid; **Ald a**-2-hydroksybenzaldehyd, **Ald b**-5-bromo-2-hydroksybenzaldehyd, **Ald c**-3,5-dijodo-2-hydroksybenzaldehyd.

Do kolby reakcyjnej o pojemności 50 ml odważono 8 mmol **3-ANI 1-8** (*Tab. 32*), 16 mmol aldehydu Ald a - c (*Tab. 33*) oraz odmierzono 40 ml alkoholu etylowego. Następnie dodano kilka kropel kwasu trifluorooctowego (TFA). Probówkę reakcyjną zamknięto szczelnie septą i umieszczono w myjce ultradźwiękowej. Reakcję prowadzono przez okres 2 godzin w temperaturze pokojowej. Po wykonaniu powyższych czynności otrzymaną mieszaninę wymroźono a następnie wydzielony produkt odsączono grawitacyjnie, przemyto etanolem i suszono na powietrzu. Zgodnie z opisaną powyżej procedurą otrzymano piętnaście związków. Struktury chemiczne scharakteryzowano za pomocą następujących metod spektroskopowych  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR, COSY, HMQC, FT-IR. Czystość związków określano za pomocą analizy elementarnej.

## ImNI 1a

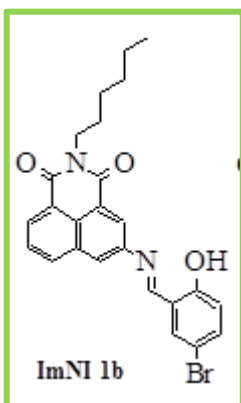
### 3-imino(2-hydroksyfenolo)-N-heksylo-1,8-naftalimid



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 72 %. **M** = 400,47 g/mol; **T<sub>f</sub>** = 127 - 128 °C; **LogP:** 4,72 ± 0,93; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.53 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.07 – 4.03 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.39 – 1.28 (m, 6H), 0.89 – 0.82 (m, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 165.59, 163.76, 163.58, 160.77, 147.40, 134.69, 134.38, 133.11, 132.82, 130.69, 128.40, 126.52, 126.07, 124.99, 123.95, 122.62, 119.95, 119.86, 117.21, 31.42, 27.88, 26.64, 22.44, 14.38. **FTIR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3435 (N-H··O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H alifatyczne); 1698 i 1663 (C=O imidowe); 1611 (C=N); 1575 (C=C aromatyczne). **Anal. Elem.** dla C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 74,98 %; H 6,04 %; N 7,00 %; wyznaczona: C 74,61 %; H 5,93 %; N 7,38 %;

## ImNI 1b

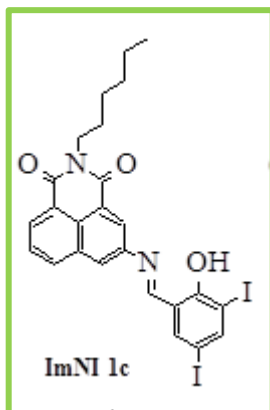
### 3-imino(5-bromo-2-hydroksyfenolo)-N-heksylo-1,8-naftalimid



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 64 %. **M** = 479,37 g/mol; **T<sub>f</sub>** = 150 - 151 °C; **LogP:** 5,92 ± 0,97; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.46 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.40 – 8.39 (m, 1H), 8.36 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.1, 7.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.38 – 1.26 (m, 6H), 0.86 (m, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, DMSO) δ 163.65, 163.58, 163.46, 159.69, 147.13, 136.46, 134.68, 134.24, 132.69, 130.74, 128.37, 126.55, 126.34, 124.64, 123.89, 122.55, 121.89, 119.61, 110.65, 31.41, 27.85, 26.65, 22.44, 14.38. **FTIR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3435 (N-H··O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H alifatyczne); 1700 i 1661 (C=O imidowe); 1610 (C=N); 1582 (C=C aromatyczne). **Anal. Elem.** dla C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 62,64 %; H 4,84 %; N 5,84 %; wyznaczona: C 62,55 %; H 5,08 %; N 5,81 %;

## ImNI 1c

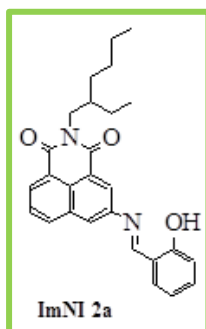
### 3-imino(3,5-dijodo-2-hydroksyfenolo)-N-heksylo-1,8-naftalimid



**Pomarańczowe ciało stałe. Wydajność:** 63 %. **M** = 652,26 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 194 - 195 °C; **LogP:** 7,41 ± 1,02; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.19 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 1H), 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.47 – 1.31 (m, 6H), 0.92 (t, J=7.0 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.74, 163.55, 161.74, 160.07, 149.88, 145.27, 140.96, 133.82, 132.44, 131.25, 128.04, 127.15, 126.17, 124.51, 123.45, 122.90, 120.43, 87.30, 80.43, 40.70, 31.54, 28.06, 26.78, 22.57, 14.06. **FTIR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3448 (N-H···O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H alifatyczne); 1699 i 1657 (C=O imidowe); 1600 (C=N); 1578 (C=C aromatyczne). **Anal. Elem.** dla C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 46,03 %; H 3,40 %; N 4,29 %; wyznaczona: C 45,93 %; H 3,32 %; N 4,07 %;

## ImNI 2a

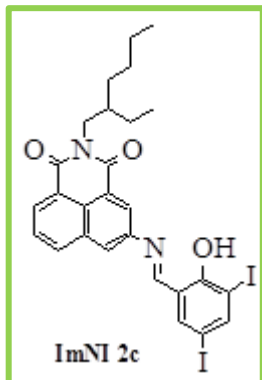
### 3-imino(2-hydroksyfenolo)-2-etylo-1-heksylo-1,8-naftalimid



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 74 %. **M** = 428,52 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 100 - 101 °C; **LogP:** 5,59 ± 0,93; **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 12.73 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.42 (m, 3H), 7.86 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.05–6.99 (m, 2H), 4.05–3.91 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.39–1.20 (m, 8H), 0.85 (m, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 165.59, 164.10, 163.93, 160.78, 147.35, 134.66, 134.36, 133.13, 132.80, 130.76, 128.40, 126.53, 126.15, 124.98, 123.88, 122.56, 119.94, 119.84, 117.20, 43.81, 37.73, 30.69, 28.62, 24.09, 22.87, 14.38, 10.96. **FTIR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3439 (N-H···O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H alifatyczne); 1699 i 1660 (C=O imidowe); 1610 (C=N); 1571 (C=C aromatyczne). **Anal. Elem.** dla C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 75,68%; H 6,59%; N 6,54%; wyznaczona: C 75,90%; H 6,53%; N 6,67%;

## ImNI 2c

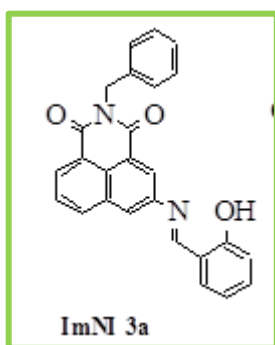
### 3-imino(3,5-dijodo-2-hydroksyfenolo)-2-etylo-1-heksylo-1,8-naftalimid



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 74 %. **M** = 680,32 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 192 - 193 °C; **LogP:** 8,13 ± 1,02; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.20 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.24 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.21 – 4.08 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.47 – 1.22 (m, 8H), 1.02 – 0.83 (m, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.14, 163.98, 161.75, 160.08, 149.89, 145.29, 140.96, 133.80, 132.46, 131.33, 128.07, 127.21, 126.32, 124.50, 123.43, 122.90, 120.46, 87.30, 80.42, 44.34, 37.96, 30.76, 28.69, 24.07, 23.07, 14.10, 10.65. **FTIR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3429 (N-H··O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H alifatyczne); 1702 i 1658 (C=O imidowe); 1626 (C-N); 1599 (C=C aromatyczne). **Anal. Elem.** dla C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 47,67 %; H 3,85 %; N 4,12 %; wyznaczona: C 47,75 %; H 4,03 %; N 4,20 %;

## ImNI 3a

### imino(2-hydroksyfenolo)-benzylo-1,8-naftalimid

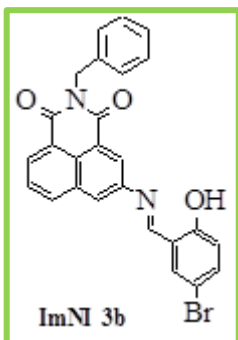


**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 77 %. **M** = 406,43 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 217 - 218 °C; **LogP:** 3,84 ± 0,94; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 – 8.45 (m, 3H), 7.90 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.32 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 5.28 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 165.68, 163.86, 163.71, 160.76, 147.50, 137.76, 134.97, 134.40, 133.10, 132.89, 130.97, 128.86, 128.47, 128.03, 127.86, 127.57, 126.63, 126.35, 125.28, 123.83, 122.50, 119.95, 119.87, 117.21, 43.48. **FTIR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3435 (N-H··O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H alifatyczne); 1703 i 1664 (C=O imidowe); 1609 (C=N); 1572 (C=C aromatyczne). **Anal. Elem.** dla C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 76,83 %; H 4,46 %; N 6,89 %; wyznaczona: C 76,94 %; H 4,57 %; N 6,86 %;



### ImNI 3b

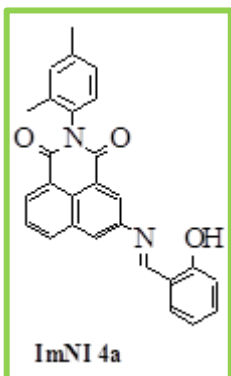
#### 3-imino(5-bromo-2-hydroksyfenolo)-benzylo-1,8-naftalimid



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 48 %. **M** = 485,33 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 263 - 264 °C; **LogP**: 5,04 ± 0,98; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 – 8.45 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, J=7.1 Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 163.85, 163.80, 163.73, 159.70, 147.43, 137.75, 136.55, 135.02, 134.26, 132.84, 131.09, 128.86, 128.53, 128.02, 127.57, 126.82, 126.69, 125.08, 123.91, 122.56, 122.02, 119.68, 110.71, 43.49. **FTIR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3440 (N-H···O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H alifatyczne); 1698 i 1662 (C=O imidowe); 1609 (C=N); 1572 (C=C aromatyczne). **Anal. Elem.** dla C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 64,34 %; H 3,53 %; N 5,77 %; wyznaczona: C 63,96 %; H 3,11 %; N 5,64 %;

### ImNI 4a

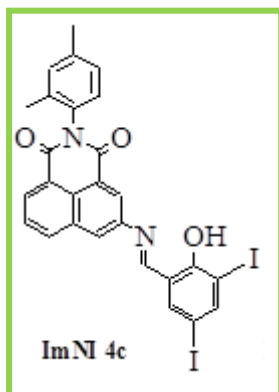
#### 3-imino(2-hydroksyfenolo)-2,4-dimetylo-1,8-naftalimid



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 76 %. **M** = 420,46 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 269 - 270 °C; **LogP**: 4,73 ± 0,93; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.53 (m, 2H), 8.49 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.95 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 165.73, 163.74, 163.54, 160.76, 147.56, 138.34, 135.73, 135.00, 134.41, 133.12, 133.05, 132.92, 131.52, 130.92, 129.31, 128.48, 127.73, 127.10, 126.37, 125.21, 124.29, 122.94, 119.98, 119.87, 117.22, 21.18, 17.49. **FTIR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3440 (N-H···O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H alifatyczne); 1703 i 1668 (C=O imidowe); 1611 (C=N); 1574 (C=C aromatyczne). **Anal. Elem.** dla C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 77,13 %; H 4,79 %; N 6,66 %; wyznaczona: C 77,03 %; H 4,87 %; N 6,71 %;

## ImNI 4c

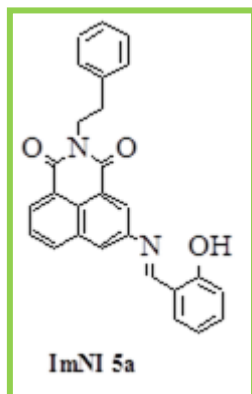
### 3-imino(3,5-dijodo-2-hydroksyfenolo)-2,4-dimetylo-1,8-naftalimid



**Pomarańczowe ciało stałe. Wydajność:** 51 %. **M** = 420,46 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 257 - 258 °C; **LogP:** 7,27 ± 1,02; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.22 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.63 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=10.7, 1.9 Hz, 2H), 7.87 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.66, 163.45, 162.07, 160.11, 149.95, 145.51, 141.05, 139.10, 135.37, 134.23, 132.70, 131.94, 131.72, 131.70, 128.17, 128.12, 127.93, 127.69, 126.55, 124.65, 123.98, 123.01, 120.47, 87.28, 80.42, 21.25, 17.56. **FTIR** (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3440 (N-H···O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H alifatyczne); 1669 i 1656 (C=O imidowe); 1613 (C=N); 1571 (C=C aromatyczne). **Anal. Elem.** dla C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 48,24 %; H 2,70 %; N 4,17 %; wyznaczona: C 47,93 %; H 2,57 %; N 3,90 %;

## ImNI 5a

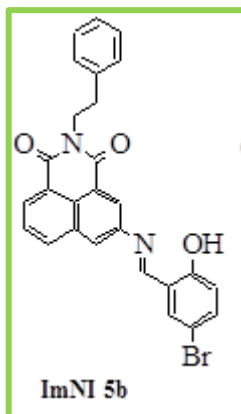
### 3-imino(2-hydroksyfenolo)-fenyloetylo-1,8-naftalimid



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 61 %. **M** = 420,46 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 193 - 194 °C; **LogP:** 4,25 ± 0,93; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 12.70 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.48 – 8.42 (m, 3H), 7.89 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.34 – 4.22 (m, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR:** stężenie niewystarczające na otrzymanie widma. **FTIR** (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3444 (N-H···O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H alifatyczne); 1698 i 1656 (C=O imidowe); 1612 (C=N); 1570 (C=C aromatyczne). **Anal. Elem.** dla C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 77,13 %; H 4,79 %; N 6,66 %; wyznaczona: C 77,03 %; H 4,66 %; N 6,34 %;

## ImNI 5b

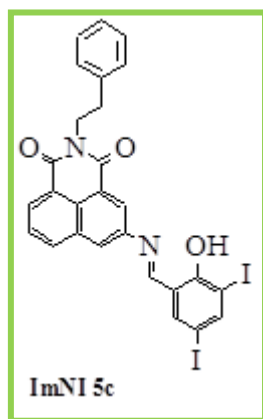
### 3-imino(5-bromo-2-hydroksyfenolo)-fenyloetylo-1,8-naftalimid



**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 89 %. **M** = 499,36 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 200 - 201 °C; **LogP:** 5,46 ± 0,98; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 – 8.40 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 4H), 7.23 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 163.66, 163.61, 163.43, 159.70, 147.30, 139.20, 136.51, 134.80, 134.25, 132.77, 130.80, 129.10, 128.96, 128.45, 126.85, 126.61, 126.39, 124.78, 123.93, 122.58, 121.97, 119.65, 110.68, 41.59, 33.96. **FTIR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3439 (N-H··O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H al.); 16700 i 1659 (C=O imidowe); 1610 (C=N); 15762 (C=C aromatyczne) **Anal. Elem.** dla C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 64,94 %; H 3,84 %; N 5,61 %; wyznaczona: C 64,98 %; H 4,11 %; N 5,46 %;

## ImNI 5c

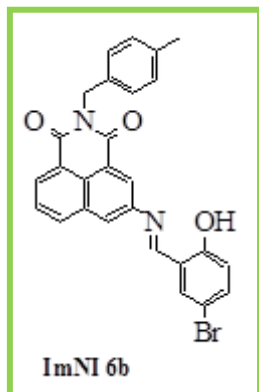
### 3-imino(3,5-dijodo-2-hydroksyfenolo)-fenyloetylo-1,8-naftalimid



**Pomarańczowe ciało stałe. Wydajność:** 69 %. **M** = 672,25 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 255 - 256 °C; **LogP:** 6,79 ± 1,02; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 14.30 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (dd, J=11.9, 7.9 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 2H), 3.02 – 2.91 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR:** stężenie niewystarczające na otrzymanie widma. **FTIR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3439 (N-H··O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H alifatyczne); 1701 i 1661 (C=O imidowe); 1624 (C-N); 1599 (C=C aromatyczne). **Anal. Elem.** dla C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 48,24 %; H 2,70 %; N 4,17 %; wyznaczona: C 39,92 %; H 2,88 %; N 4,24 %;

## ImNI 6b

### 3-imino(5-bromo-2-hydroksyfenolo)-4-metylobenzylo-1,8-naftalimid

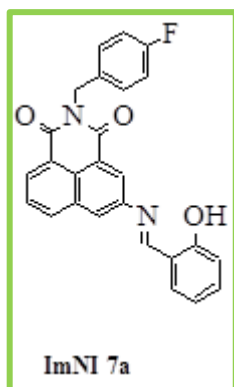


**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 44 %. **M** = 499,35 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 241 - 242 °C; **LogP:** 5,50 ± 0,98; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 – 8.45 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). **<sup>13</sup>CNMR:** stężenie niewystarczające na otrzymanie widma. **FTIR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3431 (N-H··O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H alifatyczne); 1699

i 1663 (C=O imidowe); 1609 (C=N); 1560 (C=C aromatyczne). **Anal. Elem.** dla C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 64,94 %; H 3,84 %; N 5,61 %; wyznaczona: C 64,57 %; H 3,61 %; N 5,84 %;

## ImNI 7a

### 3-imino(2-hydroksyfenolo)-4-fluorobenzylo-1,8-naftalimid



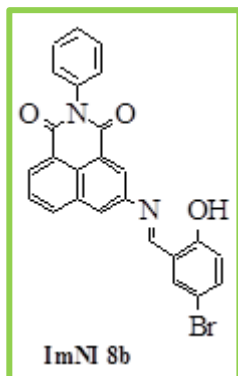
**Żółte ciało stałe. Wydajność:** 35 %. **M** = 424,42 g/mol; **T<sub>t</sub>** = 244 - 245 °C; **LogP:** 3,89 ± 0,98; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (m, 3H), 7.92 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.13 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.04 (m, 2H), 5.28 (s, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO) δ 165.70, 163.88, 163.76, 160.76, 147.53, 135.00, 134.62, 133.97, 133.10, 132.90, 130.98, 130.38, 130.29, 128.48, 126.66, 126.39, 125.30, 123.87, 122.54, 119.97, 119.88, 117.22, 115.70, 115.49, 42.83.

**FTIR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3431 (N-H··O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H alifatyczne); 1699 i 1662 (C=O imidowe); 1608 (C=N); 1569 (C=C aromatyczne).

**Anal. Elem.** dla C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 73,58 %; H 4,04 %; N 6,60 %; wyznaczona: C 73,43 %; H 4,54 %; N 6,71 %;

## ImNI 8b

### 3-imino(5-bromo-2-hydroksyfenolo)-fenylo-1,8-naftalimid



**Żółty proszek. Wydajność:** 41 %. **M** = 471,30 g/mol; **T<sub>f</sub>** = 306 - 307 °C; **LogP:** 5,02 ± 0,97; **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.51 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.9 Hz, 1H). **<sup>13</sup>CNMR:** stężenie niewystarczające na otrzymanie widma. **FTIR** (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3448 (N-H···O), 3190-3070 (C-H aromatyczne); 3060-2749 (C-H alifatyczne); 1711 i 1669 (C=O imidowe); 1611 (C=N); 1561 (C=C aromatyczne). **Anal. Elem.** dla C<sub>25</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> teoretyczna: C 63,71 %; H 3,21 %; N 5,94 %; wyznaczona: C 63,64 %; H 3,45 %; N 5,73 %;

## 5. PODSUMOWANIE

W ramach niniejszej pracy doktorskiej zaprojektowano, otrzymano, scharakteryzowano oraz zbadano wybrane właściwości 51 związków małowcząsteczkowych w tym: czternaście naftaltiosemiimidów – (**NITs**), trzy naftaltiosemediimidy (**NDITs**), trzy piromelitotiosemediimidy (**PMITs**), osiem 3-nitronaftalimidów (**3-NNI**), osiem 3-aminonaftalimidów (**3-ANI**) oraz piętnaście iminonaftalimidów (**ImNI**). Na szczególną uwagę zasługuje fakt, iż zastosowane metody syntezy pozwalały na otrzymywanie produktów o wysokiej czystości, nie wymagając oczyszczania produktów przy użyciu kolumny chromatograficznej, która jest kosztowna i czasochłonna. Strukturę chemiczną otrzymanych związków potwierdzano za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR, analizy spektroskopowej w zakresie podczerwieni FT-IR oraz analizy elementarnej. W celu przeprowadzenia szczegółowej charakterystyki struktury chemicznej wykonano również dla poszczególnych pochodnych widma 2D COSY i HMQC. Dla otrzymanych związków wykonano stosowne badania fizykochemiczne oraz biologiczne, pod kątem zastosowania w farmacji lub organicznej elektronice. Dokonano również analizy wprowadzonych zmian strukturalnych na ich wybrane właściwości.

W Tabeli 34, zestawiono badania, które zostały wykonane dla poszczególnych grup związków. Ich zakres podyktowany był zarówno ich właściwościami przewidywanymi na podstawie doniesień literaturowych, jak również obserwowanymi przeze mnie interesującymi właściwościami optycznymi związków w roztworze. Literatura opisuje pochodne tiosemikarbazonów jako związki o wysokiej aktywności biologicznej posiadające zdolność do chelatowania jonów metali grup przejściowych. Ponadto analiza widm UV-Vis jak również PL w roztworze dla naftaltiosemiimidów, naftal- oraz piromelitotiosemediimidów wykazała ich słabą absorpcję i emisję. Zgodnie z powyższym związki zbadano pod kątem cytotoksyczności, natomiast nie wykonano dla nich badań istotnych dla zastosowania w obrazowaniu komórkowym czy organicznej elektronice (TGA, DSC, CV, EL). Z kolei związki modyfikowane w pozycji 3 pierścienia 1,8-naftalimidowego charakteryzują się odmiennymi właściwościami. Analiza wyników z UV-Vis oraz PL w roztworze dla 3-nitronaftalimidów wykazała, że właściwości optyczne nie predestynują tych

pochodnych do interesujących aplikacji praktycznych. Dlatego też nie zajmowałam się ich szczegółowym szerszym badaniem. Wykorzystałam natomiast jako reagenty do dalszych syntez. Właściwości tych związków zmieniły się znacząco po redukcji grupy nitrowej ( $-\text{NO}_2$ ) do grupy aminowej ( $-\text{NH}_2$ ). Dlatego otrzymane pochodne 3-aminonaftalimidów zbadano pod kątem aktywności biologicznej i bioobrazowania. Natomiast dla kolejnej grupy iminonaftalimidów zakres badań obejmował zarówno właściwości istotne dla zastosowań w elektronice organicznej jak i w farmacji.

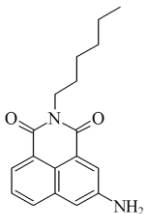
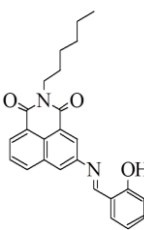
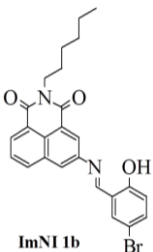
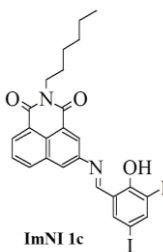
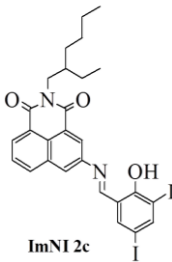
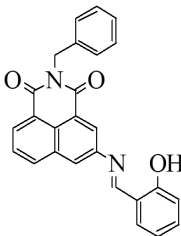
Tabela 34. Zestawienie badań wykonanych dla otrzymanych związków.

WYKONANE BADANIA	SYMBOL GRUPY ZWIĄZKÓW					
	NITs	NDITs	PMITs	3-NNI	3-ANI	ImNI
UV-Vis w roztworze	na widmach wszystkich <b>NITs</b> zarejestrowano dwa zakresy pasm: 260 – 300 nm (struktura TSC), 340 nm (jednostka imidowa) (rozpuszczalniki: CHCl <sub>3</sub> , ACN, MeOH) -wpływ podstawnika na widmo absorpcji <b>NITs: 6, 10, 11, 12, 14</b>	na widmach wszystkich <b>NDITs</b> widoczne jest pasmo wibroniczne z $\lambda_{\text{max}}$ przy ok. 350 i 370 nm, które jest charakterystyczne dla diimidu naftalenowego (rozpuszczalniki: CHCl <sub>3</sub> , ACN, MeOH)	na widmach wszystkich <b>NDITs</b> widoczne jest pasmo w zakresie 280 – 330 nm, które jest charakterystyczne dla diimidu piromelitowego (rozpuszczalniki: CHCl <sub>3</sub> , ACN, MeOH)	na widmach wszystkich 3-NNI widoczne jest pasmo w zakresie 318 – 350 nm (jednostka imidowa) (rozpuszczalniki DCM, AC)	na widmach wszystkich <b>3-ANI</b> widoczne jest pasmo w zakresie 318 – 350 nm (jednostka imidowa) oraz pasmo w zakresie 350 – 470 nm (pochodne 3-ANI) (rozpuszczalniki: DCM, AC)	a) <b>ImNI: 1a, 2a, 3a, 4a, 5a, 7a</b> wykazują szerokie pasmo absorpcji z dwoma widocznymi maksymami (ok. $\lambda_{\text{max}} = 315$ oraz 340 nm) b) <b>ImNI: 1b, 3b, 5b, 6b, 8b</b> dodatkowo widoczne jest ugięcie pasma przy ok. 370 nm c) <b>ImNI: 1c, 2c, 4c, 5c</b> zarejestrowano pasmo absorpcji z jednym maksimum przy ok. 315 nm oraz ugięcie pasma przy ok. 370 nm (rozpuszczalniki: DCM, ACN)
PL w roztworze	nie wykazują	nie wykazują	nie wykazują	nie wykazują	nie badano	<b>ImNI 1a</b> wykazuje podobną emisję w DCM i ACN, ponadto widoczne jest batochromowe przesunięcie pasma z 487 nm w DCM do 511 nm w ACN
Kompleksowa nie	<b>NITs 3 Mn<sup>2+</sup>, NITs 9 Zn<sup>2+</sup></b> (rozpuszczalnik MeOH)	<b>NDITs 3 Cu<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup></b> (układ MeOH/PBS 9:1, v:v)	<b>PMITs: 2, 3 Co<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup></b> (układ MeOH/PBS 9:1, v:v)	nie badano	nie badano	nie badano
Aktywność biologiczna	brak aktywności cytotoksycznej względem HCT 116 oraz MCF-7	brak aktywności cytotoksycznej względem HCT 116	brak aktywności cytotoksycznej względem HCT 116	nie badano	brak aktywności cytotoksycznej względem HCT 116	cytotoksyczność względem HCT 116 (IC <sub>50</sub> ): a) <b>ImNI 3a</b> (24,76 ± 2,86) b) <b>ImNI 3b</b> (23,86 ± 1,03)
Obrazowanie komórkowe	nie badano	nie badano	nie badano	nie badano	<b>3-ANI 1</b> - fluorescencja w komórkach HCT 116	a) <b>ImNI: 1a, 1b</b> – fluorescencja w komórkach HCT 116 b) <b>ImNI 1b</b> – akumulacja w mitochondriach i siateczce śródplazmatycznej (ER) komórek HCT 116
Analiza termograwimetryczna (TGA)	nie badano	nie badano	nie badano	nie badano	nie badano	<b>ImNI: 1a, 1b, 1c, 2a, 2c, 3a, 4a, 5a, 5b, 5c</b> wykazują wysoką stabilność termiczną (T <sub>5%</sub> powyżej 300 °C) oraz jednostopniowy rozkład termiczny
Skaningowa kalorymetria różnicowa (DSC)	nie badano	nie badano	nie badano	nie badano	nie badano	a) <b>ImNI: 1a, 1b, 1c, 2a, 2c, 3a, 4a, 5a, 5b, 5c</b> w pierwszym cyklu grzania wykazują charakter krystaliczny b) <b>ImNI 4a</b> najwyższa temperatura zeszklenia (T <sub>g</sub> ) w drugim cyklu grzania c) <b>ImNI: 1c, 2c, 5c</b> – najwyższa temperatura topnienia (T <sub>i</sub> ), zeszklenia (T <sub>g</sub> ) i krystalizacji (T <sub>k</sub> ) d) <b>ImNI: 1a, 1c, 2a, 3a</b> – podczas drugiego grzania brak przemian fazowych



<b>Cykliczna woltamperometria (CV)</b>	nie badano	nie badano	nie badano	nie badano	nie badano	a) <b>ImNI: 1a, 1b, 1c, 2a, 2c, 3a, 4a, 5a, 5b, 5c</b> są elektroaktywne w zakresie potencjału anodowego, jak i katodowego, wartość $E_g$ poniżej 3 eV b) <b>ImNI: 1c, 5c</b> najniższa wartość IP, <b>ImNI 1a</b> najwyższa wartość EA c) <b>ImNI: 1c, 2c, 5c</b> – najniższe wartości $E_g$
<b>UV-Vis w ciecie stałym</b>	nie badano	nie badano	nie badano	nie badano	nie badano	<b>ImNI: 1a, 1b, 1c, 2a, 2c, 3a, 4a, 5a, 5b, 5c</b> widma absorpcji warstw wykazują podobną zależność jak w roztworze, natomiast we wszystkich blendach z PVK:PBD o 2% zawartości wagowej <b>ImNI</b> , widoczna jest tylko absorpcja matrycy jako ugięcie pasma przy 310 i 344 nm
<b>PL w ciecie stałym</b>	nie badano	nie badano	nie badano	nie badano	nie badano	a) <b>ImNI: 1a, 1b, 1c, 2a, 2c</b> nie zaobserwowano wystarczającego nakładania się pasm; widoczna jest obecność emisji matrycy PVK:PBD (przy około $\lambda_{em} = 410$ nm), co wskazuje na brak całkowitego transferu energii pomiędzy gospodarzem a gościem <b>ImNI</b> b) <b>ImNI: 3a, 4a, 5a, 5b, 5c</b> powstanie drugiego pasma emisji w zakresie 450 - 600 nm, wskazując na efektywniejszy transfer energii
<b>Elektroluminescencja (EL)</b>	nie badano	nie badano	nie badano	nie badano	nie badano	Diody OLED a) <b>ImNI: 1c, 2c, 3a</b> EL barwy czerwonej (badane związki stanowiły samodzielną warstwę aktywną) b) <b>ImNI 3a</b> (2% wag. komponentu warstwy aktywnej) EL barwy zielonej c) <b>ImNI 3a</b> (15% wag. komponentu warstwy aktywnej) EL barwy żółtej

**STRUKTURY CHEMICZNE ZWIĄZKÓW BĘDĄCYCH POTENCJALNYMI KANDYDATAMI DO ZASTOSOWANIA W:**

<b>FARMACJI (obrazowanie komórkowe)</b>			<b>ELEKTRONICE ORGANICZNEJ (diody OLED)</b>		
 <p align="center"><b>3-ANI 1</b></p>	 <p align="center"><b>ImNI 1a</b></p>	 <p align="center"><b>ImNI 1b</b></p>	 <p align="center"><b>ImNI 1c</b></p>	 <p align="center"><b>ImNI 2c</b></p>	 <p align="center"><b>ImNI 3a</b></p>

## 6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Mrozek - Wilczkiewicz, A.; Malarz, K.; Rejmund, M.; Polański, J.; Musiol, R.; *Anticancer activity of the thiosemicarbazones that are based on di-2-pyridine ketone and quinoline moiety*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2019; 171; 180.
- [2] Gawecki, R.; Malarz, K.; Rejmund, M.; Polański, J.; Mrozek-Wilczkiewicz, A.; *Impact of thiosemicarbazones on the accumulation of PpIX and the expression of the associated genes*; Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology; 2019; 199; 1.
- [3] Malarz, K.; Mrozek-Wilczkiewicz, A.; Serda, M.; Rejmund, M.; Polański, J.; Musiol, R.; *The role of oxidative stress in activity of anticancer thiosemicarbazones*; Oncotarget; 2018; 9; 17689.
- [4] Rejmund, M.; Mrozek-Wilczkiewicz, A.; Malarz, K.; Pyrkosz-Bulska, M.; Gajcy, K.; Sajewicz, M.; Musiol, R.; Polański, J.; *Piperazinyl fragment improves anticancer activity of Triapine*; Plos One; 2018; 13; 1.
- [5] Al-Salahi, R.; Alswaidan, I.; Ghabbour, H. A.; Ezzeldin, E.; Elaasser, M.; Marzouk, M.; *Docking and antiherpetic activity of 2-Aminobenzo[de]-isoquinoline-1,3-diones*; Molecules; 2015; 20; 5099.
- [6] Kotowicz, S.; Korzec, M.; Siwy, M.; Golba, S.; Małecki, J. G.; Janeczek, H.; Maćkowski, S.; Bednarczyk, K.; Libera, M.; Schab-Balcerzak, E.; *Novel 1,8-naphthalimides substituted at 3-C position: synthesis and evaluation of thermal, electrochemical and luminescent properties*; Dyes and Pigments; 2018; 158; 65.
- [7] Pessoa de Siqueira, L. R.; Teixeira de Moraes Gomes, P. A.; Pelagia de Lima Ferreira, L.; Barreto de Melo Rego, M. J.; Lima Leite, A. C.; *Multi-target compounds acting in cancer progression: focus on thiosemicarbazone, thiazole and thiazolidinone analogues*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2019; 170; 237.
- [8] He, Z.; Qiao, H.; Yang, F.; Zhou, W.; Gong, Y.; Zhang, X.; Wang, H.; Zhao, B.; Ma, L.; Liu, H.; Zhao, W.; *Novel thiosemicarbazone derivatives containing indole fragment as potent and selective anticancer agent*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2019; 184; 1.
- [9] Finkielstein, L. M.; Castro, E. L.; Fabian, L. E.; Moltrasio, G. Y.; Campos, R. H.; Cavallaro, L. V.; Moglioni, A. G.; *New 1-indanone thiosemicarbazone derivatives active against BVDV*; European Journal of Medicinal Chemistry; 43; 2008; 1767.
- [10] Bautista, J. L.; Flores-Alamo, Tiburcio, J.; Vieto, R.; Torrens, H.; *Synthesis and structural characterization of fluorinated thiosemicarbazones*; Molecules; 2013; 18; 13111.
- [11] Casas, J. S.; Garcia-Tasende, J.; Sordo, J.; *Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. a structural review*; Coordination Chemistry Reviews; 2000; 209; 197.
- [12] Gingras, B. A.; Somorjai, R. L.; Bayley, C. H.; *The preparation of some thiosemicarbazones and their copper complexes*; Canadian Journal of Chemistry; 1961; 39; 973.
- [13] Pearson, R. G.; *Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: fundamental principles*; Journal of Chemical Education; 1968; 45; 581.
- [14] Lobana, T. S.; Sharma, R.; Bawa, G.; Khanna, S.; *Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals - An overview*; Coordination Chemistry Reviews; 2009; 253; 977.
- [15] Venugopal, R.; Sreejith, S. S.; Prathapachandra Kurup, M. R.; *Crystallographic, spectroscopic and theoretical investigations on Ni(II) complexes of a tridentate NNS donor thiosemicarbazone*; Polyhedron; 2019; 158; 398.

- [16] Gu, S. S.; Yu, P.; Hu, J.; Liu, Y.; Li, Z.; Qian, Y.; Wang, Y.; Gou, Y.; Yang, F.; *Mitochondria-localizing N-heterocyclic thiosemicarbazone copper complexes with good cytotoxicity and high antimetastatic activity*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2019; 164; 654.
- [17] Suvarapu, L. N.; Somala, A. R.; Koduru, J. R.; Baek, S. O.; Ammireddy, V. R.; *A critical review on analytical and biological applications of thio- and phenylthiosemicarbazones*; Asian Journal of Chemistry; 2012; 24; 1889.
- [18] Moretto dos Reis, C.; Pereira, D.; De Oliveira Paiva, R.; L., Ferreira Kneipp; Echevarria, A.; *Microwave-assisted synthesis of new N1,N4-substituted thiosemicarbazones*; Molecules; 2011; 16; 10668.
- [19] Serda, M.; Małecki, J. G.; Mrozek-Wilczkiewicz, A.; Musioł, R.; Polański, J.; *Microwave assisted synthesis, X-ray crystallography and DFT calculations of selected aromatic thiosemicarbazones*; Journal of Molecular Structure; 2013; 1037; 63.
- [20] Domagk, G.; *The chemotherapy of tuberculosis with thiosemicarbazones*; Irish Journal of Medical Science; 1950; 310; 474.
- [21] Palenik, G. J.; *The crystal and molecular structures of thiosemicarbazones; an antitumor agent 5-hydroxy-2-formylpyridine thiosemicarbazone sesquihydrate and the inactive acetone thiosemicarbazone*; Acta Crystallographica A; 1974; 30; 2390 .
- [22] Kallus, S.; Uhlik, L.; Schoonhoven, S.; Pelivan, K.; Berger, W.; Enyedy, E. A.; Hofmann, T.; Heffeter, P.; Kowol, Ch. R.; Keppler, B. K.; *Synthesis and biological evaluation of biotin-conjugated anticancer thiosemicarbazones and their iron(III) and copper(II) complexes*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2019; 190; 85.
- [23] Deng, J.; Yu, P.; Zhang, Z.; Wang, J.; Cai, J.; Wu, N.; Sun, H.; Liang, H.; Yang, F.; *Designing anticancer copper(II) complexes by optimizing 2-pyridinethiosemicarbazone ligands*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2018; 158; 442.
- [24] Sen, B.; Kalhan, H. K.; Demir, V.; Guler, E. E.; Kayah, H. A.; Subasi, E.; *Crystal structures, spectroscopic properties of new cobalt(II), nickel(II), zinc(II) and palladium(II) complexes derived from 2-acetyl-5-chloro thiophene thiosemicarbazone: anticancer evaluation*; Materials Science & Engineering C; 2019; 98; 550.
- [25] Mirzaahmadi, A.; Hosseini-Yazdi, S. A.; Safarzadeh, E.; Baradaran, B.; Samolova, E.; Dusek, M.; *New series of water-soluble thiosemicarbazones and their copper(II) complexes as potentially promising anticancer compounds*; Journal of Molecular Liquids; 2019; 293; 1.
- [26] Subasi, E.; Ataly, E. B.; Erdogan, D.; Sen, B.; Pakyapan, B.; Kayali, H. A.; *Synthesis and characterization of thiosemicarbazone-functionalized organoruthenium (II)-arene complexes: investigation of antitumor characteristics in colorectal cancer cell lines*; Materials Science & Engineering C; 2020; 106; 1.
- [27] Pape, V. F.; Toth, Sz.; Furedi, A.; Szebenyi, K.; Lovrics, A.; Szabo, P.; Wiese, M.; Szakacs, G.; *Design, synthesis and biological evaluation of thiosemicarbazones, hydrazinobenzothiazoles and arylhydrazones as anticancer agents with a potential to overcome multidrug resistance*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2016; 117; 335.
- [28] Nascimento de Araujo Neto, L.; Carmo Alves de Lima, M.; Ferreira de Oliveira, J.; Rubhens de Souza, E.; Silva Buonafina, M.; Nunes Vitor Anjos, M.; Brayner, F. A.; Alves, L. C.; Neves, R. P.; Bezerra Mendonca - Junior, F. J.; *Synthesis, cytotoxicity and antifungal activity of 5-nitro-thiophenethiosemicarbazones derivatives*; Chemico-Biological Interactions; 2017; 272; 172.

- [29] Altintop, M. D.; Atli, O.; Ilgin, S.; Demirel, R.; Ozdemir, A.; Kaplancikli, Z. A.; *Synthesis and biological evaluation of new naphthalene substituted thiosemicarbazone derivatives as potent antifungal and anticancer agents*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2016; 108; 406.
- [30] Qin, Y.; Xing, R.; Liu, S.; Li, K.; Meng, X.; Li, R.; Cui, J.; Li, B.; Li, P.; *Novel thiosemicarbazone chitosan derivatives: preparation, characterization, and antifungal activity*; Carbohydrate Polymers; 2012; 87; 2664.
- [31] Parrilha, G. L.; Silva, J. G.; Gouveia, L. F.; Gasparoto, A. K.; Dias, R. P.; Rocha, W. R.; Santos, D. A.; Speziali, N. L.; Beraldo, H.; *Pyridine-derived thiosemicarbazones and their tin(IV) complexes with antifungal activity against Candida spp*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2011; 46; 1473.
- [32] Alomar, K.; Landreau, A.; Allain, M.; Bouet, G.; Larcher, G.; *Synthesis, structure and antifungal activity of thiophene-2,3-dicarboxaldehyde bis(thiosemicarbazone) and nickel(II), copper(II) and cadmium(II) complexes: unsymmetrical coordination mode of nickel complex*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2013; 126; 76.
- [33] Thanh, N. D.; Kim Giang, N. T.; Quyen, T. H.; Thi Huong, D.; Ngoc Toan, V.; *Synthesis and evaluation of in vivo antioxidant, in vitro antibacterial, MRSA and antifungal activity of novel substituted isatin N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)thiosemicarbazones*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2016; 123; 532.
- [34] C., Rodriguez - Arguelles M.; Tauron - Touceda, P.; Cao, R.; Garcia - Deibe, A. M.; Pelagatti, P.; Pelizzi, C.; Zani, F.; *Complexes of 2-acetyl-c-butyrolactone and 2-furancarbaldehyde thiosemicarbazones: antibacterial and antifungal activity*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2009; 103; 35.
- [35] Khan, S. A.; Asiri, A. M.; *Synthesis and spectroscopic studies of Ru(II) complexes of steroidal thiosemicarbazones by multi step reaction: as anti-bacterial agents*; Steroids; 2017; 124; 23.
- [36] Kumar, S.; Hansda, A.; Chandra, A.; Kumar, A.; Kumar, M.; Sithambaresan, M.; Haque Faizi, M. S.; Kumar, V.; John, R. P.; *Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes of acenaphthoquinone 3-(4-benzylpiperidyl)thiosemicarbazone: synthesis, structural, electrochemical and antibacterial studies*; Polyhedron; 2017; 134; 11.
- [37] Sharma, D.; Jasinski, J. P.; Smolinski, V. A.; Kaur, M.; Paul, K.; Sharma, R.; *Synthesis and structure of complexes (NiII, AgI) of substituted benzaldehyde thiosemicarbazones and antitubercular activity of NiII complex*; Inorganica Chimica Acta; 2020; 499; 1.
- [38] Khanye, S. D.; Wan, B.; Franzblau, S. G.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Smith, G. S.; Chible, K.; *Synthesis and in vitro antimalarial and antitubercular activity of gold(III) complexes containing thiosemicarbazone ligands*; Journal of Organometallic Chemistry; 2011; 696; 3392.
- [39] Perez-Rebolledo, A.; Teixeira, L. R.; Batista, A. A.; Mangrich, A. S.; Aguirre, G.; Cerecetto, H.; Gonzalez, M.; Hernandez, P.; Ferreira, A. M.; Speziali, N. L.; Beraldo, H.; *4-Nitroacetophenone-derived thiosemicarbazones and their copper(II) complexes with significant in vitro anti-trypanosomal activity*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2008; 43; 939.
- [40] Rodrigues, C.; Batista, A. A.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Benitez, D.; Cerecetto, H.; Gonzalez, M.; Teixeira, L. R.; Beraldo, H.; *Coordination of nitro-thiosemicarbazones to ruthenium(II) as a strategy for anti-trypanosomal activity improvement*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2010; 45; 2847.
- [41] Condit, R. C.; Easterly, R.; Pacha, R. F.; Fathi, Z.; Meis, R. J.; *A Vaccinia virus isatin- $\beta$ -thiosemicarbazone resistance mutation maps in the viral gene encoding the 132-kDa subunit of RNA polymerase*; Virology; 1991; 185; 857.

- [42] Matsa, R.; Makam, P.; Kaushik, M.; Hoti, S. L.; Kannan, T.; *Thiosemicarbazone derivatives: design, synthesis and in vitro antimalarial activity studies*; European Journal of Pharmaceutical Sciences; 2019; 137; 104986.
- [43] Chellan, P.; Nasser, S.; Vivas, L.; Chirible, K.; Smith, G. S.; *Cyclopalladated complexes containing tridentate thiosemicarbazone ligands of biological significance: synthesis, structure and antimalarial activity*; Journal of Organometallic Chemistry; 2010; 695; 2225.
- [44] Khanye, S. D.; Smith, G. S.; Lategan, C.; Smith, P. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K.; *Synthesis and in vitro evaluation of gold(I) thiosemicarbazone complexes for antimalarial activity*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2010; 104; 1079.
- [45] Pervez, H.; Khan, N.; Iqbal, J.; Zaib, S.; Yaqub, M.; Naseer, M. M.; *Synthesis and in vitro bio-activity evaluation of N4-benzyl substituted 5-chloroisatin-3-thiosemicarbazones as urease and glycation inhibitors*; Acta Chimica Slovenica; 2018; 65; 108.
- [46] Shehzad, M. T.; Hameed, A.; al - Rashida, M.; Imran, A.; Uroos, M.; Asari, A.; Mohamad, H.; Islam, M.; Iftikhar, S.; Shafiq, Z.; Iqbal, J.; *Exploring antidiabetic potential of adamantyl-thiosemicarbazones via aldose reductase (ALR2) inhibition*; Bioorganic Chemistry; 2019; 92; 1.
- [47] Shehzad, M. T.; Imran, A.; Njateng, G. S.; Hameed, A.; Islam, M.; Al - Rashida, M.; Uroos, M.; Asari, A.; Shafiq, Z.; Iqbal, J.; *Benzoxazinone-thiosemicarbazones as antidiabetic leads via aldose reductase inhibition: synthesis, biological screening and molecular docking study*; Bioorganic Chemistry; 2019; 87; 857.
- [48] Aly, M. M.; Mohamed, Y. A.; El - Bayouki, K. A.; El - Bayouki, K. A.; Basyouni, W. M.; Abbas, S. Y.; *Synthesis of some new 4(3H)-quinazolinone-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones and their metal complexes and a study on their anticonvulsant, analgesic, cytotoxic and antimicrobial activities*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2010; 45; 3365.
- [49] Dimmock, J. R.; Pandeya, S. N.; Quail, J. W.; Pugazhenth, U.; Allen, T. M.; Kao, G. Y.; Balzarini, J.; DeClerq, E.; *Evaluation of the semicarbazones, thiosemicarbazones and bis-carbohydrazones of some aryl alicyclic ketones for anticonvulsant ketones for anticonvulsant*; European Journal Of Medicinal Chemistry; 1995; 30; 303.
- [50] Yogeewari, P.; Sriram, D.; Jit, L. R.; Kumar, S. S.; Stables, J. P.; *Anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of some 6-chlorobenzothiazolyl-2-thiosemicarbazones*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2002; 37; 231.
- [51] Subhashree, G. R.; Haribabu, J.; Saranya, S.; Yuvaraj, P.; Krishnan, D. A.; Karvembu, R.; Gayathri, D.; *In vitro antioxidant, antiinflammatory and in silico molecular docking studies of thiosemicarbazones*; Journal of Molecular Structure; 2017, 1145; 160.
- [52] Domoto, O.; Kiss, M. A.; Gal, G. T.; May, N. V.; Spengler, G.; Nove, M.; Gasparovic, A. C.; Frank, E.; Enyedy, E. A.; *Solution equilibrium, structural and cytotoxicity studies on Ru( $\eta$ 6-*p*-cymene) and copper complexes of pyrazolyl thiosemicarbazones*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2020; 202; 1.
- [53] Anitha, P.; Chitrapriya, N.; Jang, Y.; Viswanathamurthi, P.; *Synthesis, characterization, DNA interaction, antioxidant and anticancer activity of new ruthenium(II) complexes of thiosemicarbazone/semicarbazone bearing 9,10-phenanthrenequinone*; Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology; 2013; 129; 17.
- [54] Saswati, Mohanty, M.; Banerjee, A.; Biswal, S.; Jr, A. H.; Schenk, G.; Brzezinski, K.; Sinn, E.; Reuter, H.; Dinda, R.; *Polynuclear zinc(II) complexes of thiosemicarbazone: synthesis, X-ray structure and biological evaluation*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2020; 203; 1.

- [55] Stanojkovic, T. P.; Kovala-Demertzi, D.; Primikyri, A.; Garcia-Santos, I.; Castineiras, A.; Juranic, Z.; Demertzis, M. A.; *Zinc(II) complexes of 2-acetyl pyridine 1-(4-fluorophenyl)-piperazinyl thiosemicarbazone: synthesis, spectroscopic study and crystal structures – potential anticancer drugs*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2010; 104; 467.
- [56] Vikneswaran, R.; Eltayeb, N. E.; Ramesh, S.; Yahya, R.; *New alicyclic thiosemicarbazone chelated zinc(II) antitumor complexes: interactions with DNA/protein, nuclease activity and inhibition of topoisomerase-I*; Polyhedron; 2016; 105; 89.
- [57] Afrasiabi, Z.; Sinn, E.; Padhye, S.; Dutta, S.; Padhye, S.; Newton, Ch.; Anson, Ch. E.; Powell, A. K.; *Transition metal complexes of phenanthrenequinone thiosemicarbazone as potential anticancer agents: synthesis, structure, spectroscopy, electrochemistry and in vitro anticancer activity against human breast cancer cell-line, T47D*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2003; 95; 306.
- [58] Ferraz, K. O.; Cardoso, G. M.; Bertollo, C. M.; Souza-Fagundes, E. M.; Soeziali, N.; Zani, C. L.; Mendes, I. C.; Gomes, M. A.; Beraldo, H.; *N(4)-tolyl-2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones and their palladium(II) and platinum(II) complexes: cytotoxicity against human solid tumor cells*; Polyhedron; 2011; 30; 315.
- [59] Heng, M.; Sinniah, S.; Teoh, W.; Sim, K.; Ng, S. Cheah, Y.; Tan, K.; *Synthesis of a DNA-targeting nickel(II) complex with testosterone thiosemicarbazone which exhibits selective cytotoxicity towards human prostate cancer cells (LNCaP)*; Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy; 2015; 150; 360.
- [60] Silva, A. P.; Martini, M. V.; Oliveira, C. M.; Cunha, S.; Carvalho, J.; Ruiz, A. L.; Silva, C. C.; *Antitumor activity of (-)-alfa-bisabolol-based thiosemicarbazones against human tumor cell lines*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2010; 45; 2987.
- [61] Gonzalez-Barcia, L. M.; Fernandez-Farina, S.; Rodriguez-Silva, L.; Bermejo, M. R.; Gonzalez-Noya, A. M.; Pedrido, R.; *Comparative study of the antitumoral activity of phosphinethiosemicarbazone gold(I) complexes obtained by different methodologies*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2020; 203; 1.
- [62] Krishnan, S.; Richardson, D. R.; Sahni, S.; *The Anticancer agent, di-2-pyridylketone 4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazone (Dp44mT), up-regulates the AMPK-dependent energy homeostasis pathway in cancer cells*; Biochimica et Biophysica Acta; 2016; 1863; 2916.
- [63] Cao, W.; Qi, J.; Qian, K.; Tian, L.; Cheng, Z.; Wang, Y.; *Structure - activity relationships of 2-quinolinecarboxaldehyde thiosemicarbazone gallium(III) complexes with potent and selective anticancer activity*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2019; 191; 174.
- [64] Qi, J.; Yao, Q.; Qian, K.; Tian, L.; Cheng, Z.; Yang, D.; Wang, Y.; *Synthesis, antiproliferative activity and mechanism of gallium(III)-thiosemicarbazone complexes as potential anti-breast cancer agents*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2018; 154; 91.
- [65] Palanimuthu, P.; Samuelson, A. G.; *Dinuclear zinc bis(thiosemicarbazone) complexes: synthesis, in vitro anticancer activity, cellular uptake and DNA interaction study*; Inorganica Chimica Acta; 2013; 408; 152.
- [66] Soares, M. A.; Lessa, J. A.; Mendes, I. C.; Da Silva, J. G.; Dos Santos, R.; Salum, L. B.; Daghestani, H.; Andricopulo, A. D.; Day, B. W.; Vogt, A.; Pesquero, J. L.; Rocha, W. R.; Beraldo, H.; *N4-Phenyl-substituted 2-acetylpyridine thiosemicarbazones: cytotoxicity against human tumor cells, structure–activity relationship studies and investigation on the mechanism of action*; Bioorganic & Medicinal Chemistry; 2012; 20; 3396.
- [67] Halder, S.; Paul, P.; Peng, S.; Lee, G.; Mukherjee, A.; Dutta, S.; Sanyal, U.; Bhattacharya, S.; *Benzaldehyde thiosemicarbazone complexes of platinum: syntheses, structures and cytotoxic properties*; Polyhedron; 2012; 45; 177.

- [68] Mendes, I. C.; Soares, M. A.; Dos Santos, R. G.; Pinheiro, C.; Beraldo, H.; *Gallium(III) complexes of 2-pyridineformamide thiosemicarbazones: cytotoxic activity against malignant glioblastoma*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2009; 44; 1870.
- [69] Leovac, V. M.; Bogdanovic, G. A.; Jovanovic, L. S.; Joksovic, L.; Markovic, V.; Joksovic, M. D.; Dencic, S. M.; Isakovic, A.; Markovic, I.; Heinemann, F. W.; Trifunovic, S.; Dalovic, I.; *Synthesis, characterization and antitumor activity of polymeric copper(II) complexes with thiosemicarbazones of 3-methyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-carboxaldehyde and 5-oxo-3-phenyl-3-pyrazolin-4-carboxaldehyde*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2011; 105; 1413.
- [70] Perez-Rebolledo, A.; D., Ayala. J.; De Lima, G. M.; Marchini, N.; Bombieri, G.; Zani, C. L.; Souza-Fagundes, E. M.; Beraldo, H.; *Structural studies and cytotoxic activity of N(4)-phenyl-2-benzoylpyridine thiosemicarbazone Sn(IV) complexes*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2005; 40; 467.
- [71] Quiroga, A.; Perez, J. M.; Montero, E. I.; Masaguer, J. R.; Alonso, C.; Navarro-Ranninger, C.; *Palladated and platinated complexes derived from phenylacetaldehyde thiosemicarbazone with cytotoxic activity in cis-DDP resistant tumor cells. Formation of DNA interstrand cross-links by these complexes*; Journal of Inorganic Biochemistry; 1998; 70; 117.
- [72] Sardroud, S. J.; Hosseini-Yazdi, S. A.; Mahdavi, M.; Poupon, M.; Skorepova, E.; *Synthesis, characterization and in vitro evaluation of anticancer activity of a new water-soluble thiosemicarbazone ligand and its complexes*; Polyhedron; 2020; 175; 1.
- [73] Dilovic, I.; Rubcic, M.; Vrdoljak, V.; Pavelic, S. K.; Kralj, M.; Piantanida, I.; Cindric, M.; *Novel thiosemicarbazone derivatives as potential antitumor agents: synthesis, physicochemical and structural properties, DNA interactions and antiproliferative activity*; Bioorganic & Medicinal Chemistry; 2008; 16; 5189.
- [74] Finch, R. A.; Liu, M.; Grill, S. P.; Rose, W. C.; Loomis, R.; Vasquez, K. M.; Cheng, Y.; Sartorelli, A. C.; *Triapine (3-Aminopyridine-2-carboxaldehydethiosemicarbazone): a potent inhibitor of ribonucleotide reductase activity with broad spectrum antitumor activity*; Biochemical Pharmacology; 2000; 59; 983.
- [75] Chapman, T. R.; Kinsella, T. J.; *Ribonucleotide reductase inhibitors a new look at an old target for radiosensitization*; Frontiers in oncology; 2012; 1; 1.
- [76] Shao, J.; Zhou, B.; Chu, B.; Yen, Y.; *Ribonucleotide reductase inhibitors and future drug design*; Current Cancer Drug Targets; 2006; 6; 409.
- [77] Ishiguro, K.; Lin, Z. P.; Penketh, P. G.; Shyam, K.; Zhu, R.; Baumann, R. P.; Zhu, Y.; Sartorelli, A. C.; Rutherford, T. J.; Ratner, E. S.; *Distinct mechanisms of cell-kill by triapine and its terminally dimethylated derivative Dp44mT due to a loss or gain of activity of their copper(II) complexes*; Biochemical Pharmacology; 2014; 91; 312.
- [78] Krishan, S.; Sahni, S.; Leck, L. Y. W.; Jansson, P. J.; Richardson, D. R.; *Regulation of autophagy and apoptosis by Dp44mT-mediated activation of AMPK in pancreatic cancer cells*; Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease; 2020; 5; 165657.
- [79] Krishan, S.; Richardson, D. R.; Sahni, S.; *The anticancer agent, di-2-pyridylketone 4,4-dimethyl-3-thiosemicarbazone (Dp44mT), up-regulates the AMPK-dependent energy homeostasis pathway in cancer cells*; Biochimica et Biophysica Acta; 2016; 1863; 2916.
- [80] Yalowich, J. C.; Wu, X.; Zhang, R.; Kanagasabai, R.; Hornbaker, M.; Hasinoff, B. B.; *The anticancer thiosemicarbazones Dp44mT and triapine lack inhibitory effects as catalytic inhibitors or poisons of DNA topoisomerase IIa*; Biochemical Pharmacology; 2012; 84; 52.
- [81] Gorrini, Ch.; Harris, I. S.; Mak, T. W.; *Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy*; Nature Reviews Drug Discovery; 2013; 12; 931.

- [82] Jen-Yang, T.; Fu, O.; Ming-Feng, H.; Hurng-Wern, H.; Hui-Ru, W.; Kun-Tzu, L.; Sundas, F.; Chih-Wen, S.; Hsueh-Wei, Ch.; *Oxidative stress-modulating drugs have preferential anticancer effects - involving the regulation of apoptosis, DNA damage, endoplasmic reticulum stress, autophagy, metabolism, and migration*; *Seminars in Cancer Biology*; 2019; 58; 109.
- [83] Chandra, S.; Gupta, L. K.; *Spectroscopic and biological studies on newly synthesized nickel(II) complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones*; *Spectrochimica Acta Part A*; 2005; 62; 1089.
- [84] Loginova, N. V.; Koval-Chuk, T. V.; Gres, A. T.; Osipovich, N. P.; Polozov, G. I.; Halauko, Y. S.; Faletrov, Y. V.; Harbatsevich, H. I.; Hlushko, A. V.; Azarko, I. I.; Bokshits, Y. V.; *Redox-active metal complexes of sterically hindered phenolic ligands: antibacterial activity and reduction of cytochrome c. Part IV. Silver(I) complexes with hydrazone and thiosemicarbazone derivatives of 4,6-di-tert-butyl-2,3-dihydroxybenzaldehyde*; *Polyhedron*; 2015; 88; 125.
- [85] Rodriguez-Arguelles, M. C.; Lopez-Silva, E. C.; Sanmartin, J.; Pelagatti, P.; Zani, F.; *Copper complexes of imidazole-2-, pyrrole-2- and indol-3-carbaldehyde thiosemicarbazones: inhibitory activity against fungi and bacteria*; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 2005; 99; 2231.
- [86] Chandra, S.; Raizada, S.; Tyagi, M.; Sharma, P. K.; *Spectroscopic and biological approach of Ni(II) and Cu(II) complexes of 2-pyridinecarboxaldehyde thiosemicarbazone*; *Spectrochimica Acta Part A*; 2008; 69; 816.
- [87] Teoh, S.; Ang, S.; Fun, H.; Ong, Ch.; *Synthesis, crystal structure and biological activity of thiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and its tin complexes*; *Journal of Organometallic Chemistry*; 1999; 580; 17.
- [88] Bindu, P.; Kurup, M. R.; Satyakeerty, T. R.; *EPR, cyclic voltammetric and biological activities of copper(II) complexes of salicylaldehyde N(4)-substituted thiosemicarbazone and heterocyclic bases*; *Polyhedron*; 1999; 18; 321.
- [89] Alomar, K.; Landreau, A.; Kempf, M.; Khan, M. A.; Allain, M.; Bouet, G.; *Synthesis, crystal structure, characterization of zinc(II), cadmium(II) complexes with 3-thiophene aldehyde thiosemicarbazone (3TTSCH). Biological activities of 3TTSCH and its complexes*; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 2010; 104; 397.
- [90] Aljahdali, M.; El-Sherif, A. A.; *Synthesis, characterization, molecular modeling and biological activity of mixed ligand complexes of Cu(II), Ni(II) and Co(II) based on 1,10-phenanthroline and novel thiosemicarbazone*; *Inorganica Chimica Acta*; 2013; 407; 58.
- [91] Sankaraperumal, A.; Karthikeyan, J.; Shetty, A. N.; Lakshmisundaram, R.; *Nickel(II) complex of p-[N,N-bis(2-chloroethyl)amino]benzaldehyde-4-methyl thiosemicarbazone: synthesis, structural characterization and biological application*; *Polyhedron*; 2013; 50; 264.
- [92] Poyraz, M.; Sari, M.; Demirci, F.; Kosar, M.; Demirayak, S.; Buyukgungor, O.; *Synthesis, crystal structure and biological activity of 1-(1H-benzoimidazol-2-yl)-ethanone thiosemicarbazone and its cobalt complex*; *Polyhedron*; 2008; 27; 2091.
- [93] Bisceglie, F.; Bacci, C.; Vismarra, A.; Barilli, E.; Pioli, M.; Orsoni, N.; Pelosi, G.; *Antibacterial activity of metal complexes based on cinnamaldehyde thiosemicarbazone analogues*; *Journal of Inorganic Biochemistry*; 2020; 203; 1.
- [94] Piri, Z.; Moradi - Shoelli, Z.; Assoud, A.; *Ultrasonic assisted synthesis, crystallographic, spectroscopic studies and biological activity of three new Zn(II), Co(II) and Ni(II) thiosemicarbazone complexes as precursors for nano-metal oxides*; *Inorganica Chimica Acta*; 2019; 484; 338.



- [95] Goel, S.; Chandra, S.; Dwivedi, S. D.; *Synthesis, spectral and biological studies of copper (II) and iron (III) complexes derived from 2-acetyl benzofuran semicarbazone and 2-acetyl benzofuran thiosemicarbazone*; Journal of Saudi Chemical Society; 2016; 20; 651.
- [96] Babahan, I.; Eydurhan, F.; Coban, E. P.; Orhan, N.; Kazar, D.; Biyik, H.; *Spectroscopic and biological approach of Ni(II), Cu(II) and Co(II) complexes of 4-methoxy/ethoxybenzaldehyde thiosemicarbazone glyoxime*; Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy; 2014; 121; 205.
- [97] Kumar, S. M.; Kesavan, M. P.; Kumar, G. G.; Sankarganesh, M.; Chakkaravarthi, G.; Rajagopal, G.; Rajesh, J.; *New heteroleptic Zn(II) complexes of thiosemicarbazone and diimine co-ligands: structural analysis and their biological impacts*; Journal of Molecular Structure; 2018; 1153; 1.
- [98] Vinuelas-Zahinos, E.; Luna-Giles, F.; Torres-Garcia, P.; Fernandez-Calderon, M. C.; *Co(III), Ni(II), Zn(II) and Cd(II) complexes with 2-acetyl-2-thiazoline thiosemicarbazone: synthesis, characterization, X-ray structures and antibacterial activity*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2011; 46; 150.
- [99] Li, Q.; Tang, H.; Wang, M.; Wang, L.; Xia, Ch.; *Synthesis, characterization, and antibacterial activity of novel Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes with vitamin K3-thiosemicarbazone*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2000; 78; 167.
- [100] Prabhakaran, R.; Renukadevi, S. V.; Karvembu, R.; Huang, R.; Mautz, J.; Huttner, G.; Subashkumar, R.; Natarajan, K.; *Structural and biological studies of mononuclear palladium(II) complexes containing N-substituted thiosemicarbazones*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2008; 43; 268.
- [101] Sorares Santacruz, M. C.; Farbiani, M.; Castro, E. F.; Cavallaro, L. V.; Finkielstein, L. M.; *Synthesis, antiviral evaluation and molecular docking studies of N4-aryl substituted/unsubstituted thiosemicarbazones derived from 1-indanones as potent anti-bovine viral diarrhea virus agents*; Bioorganic & Medicinal Chemistry; 2017; 25; 4055.
- [102] Glisoni, R. J.; Chiappetta, D. A.; Moglioni, A. G.; Sosnik, A.; *Novel 1-indanone thiosemicarbazone antiviral candidates: aqueous solubilization and physical stabilization by means of cyclodextrins*; Pharmaceutical Research; 2011; 29; 739.
- [103] Kesel, A. J.; *Broad-spectrum antiviral activity including human immunodeficiency and hepatitis C viruses mediated by a novel retinoid thiosemicarbazone derivative*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2011; 46; 1656.
- [104] Pelosi, G.; Bisceglie, F.; Bignami, F.; Ronzo, P.; Schiavone, P.; Re, M. C.; Casoli, C.; Pilotti, E.; *Antiretroviral activity of thiosemicarbazone metal complexes*; Journal of Medicinal Chemistry; 2010; 53; 8765.
- [105] Padmanabhan, P.; Khaleefathullah, S.; Kaveri, K.; Palani, G.; Ramanathan, G.; Thennarasu, S.; Sivagnanam, U. T.; *antiviral activity of thiosemicarbazones derived from  $\alpha$ -amino acids against dengue virus*; Journal of Medical Virology; 2017; 89; 549.
- [106] Karakucuk-Iydogan, A.; Tasdemir, D.; Oruc-Emre, E. E.; Balzarini, J.; *Novel platinum(II) and palladium(II) complexes of thiosemicarbazones derived from 5-substitutedthiophene-2-carboxaldehydes and their antiviral and cytotoxic activities*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2011; 46; 5616.
- [107] Pacca, C. C.; Marques, R. E.; Espindola, J. W.; Filho, G.; Leite, A. C.; Teixeira, M. M.; Nogueira, M. L.; *Thiosemicarbazones and phthalyl-thiazoles compounds activity against yellow fever virus and Saint Louis encephalitis virus*; Biomedicine & Pharmacotherapy; 2017; 87; 381.

- [108] Deng, J.; Li, T.; Su, G.; Qin, Q. P.; Liu, Y.; Gou, Y.; *Co(III) complexes based on a-N-heterocyclic thiosemicarbazone ligands: DNA binding, DNA cleavage, and topoisomerase I/II inhibitory activity studies*; Journal of Molecular Structure; 2018; 1167; 33.
- [109] Vrdoljak, V.; Pisk, J.; Prugovecki, B.; Matkovic - Calogovic, D.; *Novel dioxomolybdenum(VI) and oxomolybdenum(V) complexes with pyridoxal thiosemicarbazone ligands: synthesis and structural characterization*; Inorganica Chimica Acta; 2009; 362; 4069.
- [110] Al Hazmi, G. A.; El - Metwally, N. M.; El - Gammal, O. A.; El - Asmy, A. A.; *Synthesis, spectral characterization and eukaryotic DNA degradation of thiosemicarbazones and their platinum(IV) complexes*; Spectrochimica Acta Part A; 2008; 69; 56.
- [111] Vojinovic-Jesic, L. S.; Jovanovic, L. S.; Leovac, V. M.; Radanovic, M. M.; Rodic, M. V.; Hollo, B. B.; Szecsenyi, K. M.; Ivkovic, S. A.; *Transition metal complexes with thiosemicarbazide-based ligands. Part 63. Syntheses, structures and physicochemical characterization of the first chromium(III) complexes with pyridoxal semi- and thiosemicarbazones*; Polyhedron; 2015; 101; 196.
- [112] Chen, Z.; Zhang, H.; Iqbal, Z.; *A new thiosemicarbazone fluorescent probe based on 9,9'-bianthracene for  $Hg^{2+}$  and  $Ag^+$* ; Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy; 2019; 215; 34.
- [113] Roy, S.; Saswati, Lima, S.; Dhaka, S.; Maurya, M. R.; Acharyya, R., Eagle, C.; Dinda, R.; *Synthesis, structural studies and catalytic activity of a series of dioxidomolybdenum(VI)-thiosemicarbazone complexes*; Inorganica Chimica Acta; 2018; 474; 134.
- [114] Arce, E. R.; Machado, I.; Rozdriquez, B.; Lapier, M.; Zuniga, M. C.; Maya, J. D.; Azar, C. O.; Otero, L.; Gambino, D.; *Rhenium(I) tricarbonyl compounds of bioactive thiosemicarbazones: Synthesis, characterization and activity against Trypanosoma cruzi*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2017; 170; 125.
- [115] Casas, J. S.; Castano, M. V.; Cifuentes, M. C.; Sanchez, A.; Sordo, J.; *Synthesis and structures of acetylferrocene thiosemicarbazones and their dimethylthallium(III) complexes, which have four or five membered chelate rings*; Polyhedron; 2002; 21; 1651.
- [116] Lobana, T. S.; Sharma, R.; Indoria, S.; Butcher, R. J.; *The influence of benzaldehyde-N-alkyl-thiosemicarbazones on the synthesis of gold(I) ionic complexes: spectroscopy, ESI-mass, structures and variable H-bonded polymeric networks*; Polyhedron; 2015; 91; 89.
- [117] Kokina, T. E.; Glinskaya, L. A.; Sheludyakova, L. A.; Eremina, Y. A.; Klyushova, L. S.; Komarov, V. Y.; Pirayev, D. A.; Tkachev, A. V.; Larionov, S. V.; *Synthesis, structure, and cytotoxicity of complexes of zinc(II), palladium(II), and copper(I) chlorides with (-)-camphor thiosemicarbazone*; Polyhedron; 2015; 91; 89.
- [118] Aguirre, A. R.; Parrilha, G. L.; Diniz, R.; Ribeiro, B. C.; Dos Santos, R. G.; Beraldo, H.; *Cytotoxic effects of indium(III) complexes with 2-acetylpyridine-N(4)-ortho-fluorophenylthiosemicarbazone and their radioactive  $^{114m}In$  analogues against human glioma cells*; 2019; 164; 219.
- [119] Anitha, P.; Manikandan, R.; Vijayan, P.; Anbuselvi, S.; Viswanathamurthi, P.; *Rhodium(I) complexes containing 9,10-phenanthrenequinone-N-substituted thiosemicarbazone ligands: synthesis, structure, DFT study and catalytic diastereoselective nitroaldol reaction studies*; Journal of Organometallic Chemistry; 2015; 791; 244.
- [120] Yousef, T. A.; Abu El - Reash, G. M.; El Morshedy, R. M.; *Structural, spectral analysis and DNA studies of heterocyclic thiosemicarbazone ligand and its Cr(III), Fe(III), Co(II) Hg(II), and U(VI) complexes*; Journal of Molecular Structure; 2013; 1045; 145.

- [121] Goncalves, A. C.; Carneiro, Z. A.; Oliveira, C. G.; Danuello, A.; Guerra, W.; Oliveira, R. J.; Ferreira, F. B.; Veloso-Silva, L. L.; Batista, F. A.; Borges, J. C.; Albuquerque, S.; Deflon, V. M.; Maia, P. L.; *PtII, PdII and AuIII complexes with a thiosemicarbazone derived from diacetylmonooxime: structural analysis, trypanocidal activity, cytotoxicity and first insight into the antiparasitic mechanism of action*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2017; 141; 615.
- [122] Rai, A.; Sengupta, S. K.; Pandey, O. P.; *Lanthanum(III) and praseodymium(III) complexes with isatin thiosemicarbazones*; Spectrochimica Acta Part A; 2005; 61; 2761.
- [123] Kowol, Ch. R.; Nagy, N. V.; Jakush, T.; Roller, A.; Heffeter, P.; Keppler, B. K.; Enyedy, E. A.; *Vanadium(IV/V) complexes of Triapine and related thiosemicarbazones: synthesis, solution equilibrium and bioactivity*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2015; 152; 62.
- [124] Nomiya, K.; Sekino, K.; Ishikawa, M.; Honda, A.; Yokoyama, M.; Kasuga, N. Ch.; Yokoyama, H.; Nakano, S.; Onodera, K.; *Syntheses, crystal structures and antimicrobial activities of monomeric 8-coordinate, and dimeric and monomeric 7-coordinate bismuth(III) complexes with tridentate and pentadentate thiosemicarbazones and pentadentate semicarbazone ligands*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2004; 98; 601.
- [125] Bacher, F.; Domotor, O.; Enyedy, E. A.; Filipovic, L.; Radulovic, S.; Smith, G. S.; Arion, V. B.; *Complex formation reactions of gallium(III) and iron(III/II) with L-proline-thiosemicarbazone hybrids: a comparative study*; Inorganica Chimica Acta; 2017; 455; 505.
- [126] Kamel, A. H.; *New potentiometric transducer based on a Mn(II)[2-formylquinoline thiosemicarbazone] complex for static and hydrodynamic assessment of azides*; Talanta; 2015; 144; 1085.
- [127] Lima, J. C.; Nascimento, R. D.; Vilarinho, L. M.; Borges, A. P.; Silva, L.; H.; Souza, J. R.; Dinelli, L. R.; Deflon, V. M.; Hora Machado, A. E.; Bogado, A. L.; Maia, P. I.; *Group 10 metal complexes with a tetradentate thiosemicarbazone ligand: synthesis, crystal structures and computational insights into the catalysis for CeC coupling via Mizoroki-Heck reaction*; Journal of Molecular Structure; 2020; 1199; 1.
- [128] Ghosh, B.; Adak, P.; Naskar, S.; Pakhira, B.; Mitra, P.; Chattopadhyay, S. K.; *Ruthenium(II/III) complexes of redox non-innocent bis (thiosemicarbazone) ligands: synthesis, X-ray crystal structures, electrochemical, DNA binding and DFT studies*; Polyhedron; 2017; 131; 74.
- [129] Sangeetha, K. G.; Aravindakshan, K. K.; *Synthesis, structural and spectroscopic studies of 1-phenyl-3-methyl-4-benzoyl-5-pyrazolone N(4)-methyl-N(4)-phenyl thiosemicarbazone and its cadmium(II) complex*; Inorganica Chimica Acta; 2018; 469; 25.
- [130] John, R. P.; Sreekanth, A.; Kurup, M. R.; Fun, H. K.; *Chelating behavior of 2-hydroxyacetophenone N(4)-disubstituted thiosemicarbazones: facile formation of Mn(IV) complexes – X-ray structure, EPR and cyclic voltammetric studies*; Polyhedron; 2005; 24; 601.
- [131] Parrilha, G. L.; Dias, R. P.; Rocha, W. R.; Mendes, I. C.; Benitez, D.; Varela, J.; Cerecetto, H.; Gonzalez, M.; Melo, C. M.; Neves, J. K.; Pereira, V. R.; Beraldo, H.; *2-Acetylpyridine- and 2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones and their antimony(III) complexes exhibit high anti-trypanosomal activity*; Polyhedron; 2012; 31; 614.
- [132] Asha, T. M.; Sithambaresan, M.; Prathapachandra Kurup, M. R.; *Dioxidomolybdenum(VI) complexes chelated with N4-(3-methoxyphenyl)thiosemicarbazone as molybdenum(IV) precursors in oxygen atom transfer process and oxidation of styrene*; Polyhedron; 2019; 171; 530.

- [133] Singh, R. V.; Fahmi, N.; Biyala, M. K.; *Coordination Behavior and Biopotency of N and S/O donor ligands with their palladium(II) and platinum(II) complexes*; Journal of the Iranian Chemical Society; 2005; 2; 40.
- [134] Byrtus, H.; Chłóń-Rzepa, G.; Gorczyca, M.; Kulig, K.; Łucka-Sobstel, B.; Malawska, B.; Obniska, J.; Pawłowski, M.; Zajdel, P.; Zejc, A.; *Chemia leków. Podręcznik dla studentów farmacji i farmaceutów*; PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2018; 3; 1.
- [135] Kamal, A.; Bolla, N. R.; Srikanth, P. S.; Srivastava, A. K.; *Naphthalimide derivatives with therapeutic characteristics: a patent review*; Expert Opinion Therapeutic Patents; 2013; 23; 299.
- [136] Gopikrishna, P.; Meher, N.; Iyer, P. K.; *Functional 1,8-naphthalimide AIE/AIEEgens: recent advances and prospects*; ACS Applied Materials & Interfaces; 2018; 10; 12081.
- [137] Schab-Balcerzak, E.; Siwy, M.; Filapek, M.; Kula, S.; Małecki, J. G.; Łaba, K.; Łapkowski, M.; Janeczek, H.; Domański, M.; *New core-substituted with electron-donating group 1,8-naphthalimides towards optoelectronic applications*; Journal of Luminescence; 2015; 166; 22.
- [138] Sivakumar, G.; Bertoni, A. H.; Kim, H.; , Marchezi, P. E.; Bernardo, D. R.; Hagfeldt, A.; Gratzel, M.; Zakeeruddin, S. M.; Nogueira, A. F.; *Design, synthesis and characterization of 1,8-naphthalimide based fullerene derivative as electron transport material for inverted perovskite solar cells*; Synthetic Metals; 2019; 249; 25.
- [139] Banerjee, S.; Veale, E. B.; Phelan, C. M.; Murphy, S. A.; Tocci, G. M.; Gillespie, L. J.; Frimannsson, D. O.; Kelly, J. M.; Gunnlaugsson, T.; *Recent advances in the development of 1,8-naphthalimide based DNA targeting binders, anticancer and fluorescent cellular imaging agents*; Chemical Society Reviews; 2013; 42; 1601.
- [140] Kumari, R.; Sunil, D.; Ningthoujam, R. S.; *Naphthalimides in fluorescent imaging of tumor hypoxia - an up-to-date review*; Bioorganic Chemistry; 2019; 88; 11.
- [141] Guo, B.; Pan, X.; Liu, Y.; Nie, L.; Zhao, H.; Liu, Y.; Jing, J.; Zhang, X.; *A reversible water-soluble naphthalimide-based chemosensor for imaging of cellular copper(II) ion and cysteine*; Sensors and Actuators B; 2018; 256; 632.
- [142] Shao, Z.; Zhang, Ch.; Zhu, X.; Wang, Y.; Wenyan, X.; Chen, Y.; Wang, X.; Zhu, H.; Liang, Y.; *Design of a 1,8-naphthalimide-based OFF-ON type bioorthogonal reagent for fluorescent imaging in live cells*; Chinese Chemical Letters; 2019; 12; 2169.
- [143] Liu, D.; Zhao, Y.; Shi, J.; Zhu, H.; Zhang, T.; Qi, P.; Chen, J.; Yang, G.; He, H.; *A highly selective and sensitive 1,8-naphthalimide-based fluorescent sensor for Zn<sup>2+</sup> imaging in living cells*; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters; 2019; 29; 2646.
- [144] Zhang, X.; Lu, Q.; Yang, C.; Zhao, S.; Chen, Y.; Niu, H.; Zhao, P.; Wang, W.; *Multi-stimuli responsive novel polyimide smart materials bearing triarylamine and naphthalimide groups*; European Polymer Journal; 2019; 112; 291.
- [145] J., Herberger; Winter, R. F.; *Platinum emitters with dye-based r-aryl ligands*; Coordination Chemistry Reviews; 2019; 400; 1.
- [146] Liu, Y.; Liu, L.; Zhang, L.; Lv, X.; Che, G.; *A monopyrrolotetrathiafulvalene based naphthalimide tailored organogelator with stimuli responsive properties and absorption for rhodamine B*; Colloids and Surfaces A; 2020; 584; 1.
- [147] Jose, D. A.; Sharma, N.; Sakla, R.; Kaushik, R.; Gadiyaram, S.; *Fluorescent nanoprobe for the sensing of gasotransmitters hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S), nitric oxide (NO) and carbon monoxide (CO)*; Methods; 2019; 15; 62.

- [148] Marchetti, L. A.; Kumawat, L. K.; Mao, N.; Stephens, J. C.; Elmes, R. B. P.; *The versatility of squaramides: from supramolecular chemistry to chemical biology*; Chem; 2019; 5; 1462.
- [149] Li, L.; Bodedla, G. B.; Liu, Z.; Zhu, X.; *Naphthalimide-porphyrin hybridized graphitic carbon nitride for enhanced photocatalytic hydrogen production*; Applied Surface Science; 2020; 499; 1.
- [150] Mergu, N.; Kim, H.; Heo, G.; Son, Y. A.; *Development of naphthalimide-functionalized thermochromic conjugated polydiacetylenes and their reversible green-to-red chromatic transition in the solid state*; 2019; 164; 355.
- [151] Li, Y.; Sun, Y.; Deng, Y.; Liu, J.; Fu, J.; Ouyang, R.; Miao, Y.; *An AEE-active probe combined with cyanoacrylate fuming for a high resolution fingerprint optical detection*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2019; 283; 99.
- [152] Yan, J.; Liao, W.; Xiong, Y.; Wang, X.; Li, Z.; Tang, H.; *A multifunctionalized macromolecular silicone-naphthalimide visible photoinitiator for free radical polymerization*; Progress in Organic Coatings; 2018; 115; 151.
- [153] Lusssini, V. C.; Colwell, J. M.; Fairfull-Smith, K. E.; Bottle, S. E.; *Profluorescent nitroxide sensors for monitoring photo-induced degradation in polymer films*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2017; 241; 199.
- [154] Martynov, A. G.; Safonova, E. A.; Tsivadze, A. Y.; Gorbunova, Y. G.; *Functional molecular switches involving tetrapyrrolic macrocycles*; Coordination Chemistry Reviews; 2019; 387; 325.
- [155] Biswas, S.; Upadhyay, N.; Kar, D.; Datta, S.; Koner, A. L.; *Visible light-controlled NO generation for photoreceptor-mediated plant root growth regulation*; Nitric Oxide; 2019; 92; 34.
- [156] Yang, J.; Liao, W.; Xiong, Y.; Wu, Q.; Wang, X.; Li, Z.; Tang, H.; *Naphthalimide dyes: polymerizable one-component visible light initiators*; Dyes and Pigments; 2018; 148; 16.
- [157] Tomczyk, M. D.; Walczak, K. Z.; *1,8-Naphthalimide based DNA intercalators and anticancer agents. A systematic review from 2007 to 2017*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2018; 159; 393.
- [158] Jia, D. G.; Zheng, J. A.; Fan, Y. R.; Fan, Y. R.; Yu, J. Q.; Wu, X. L.; Wang, B. J.; Yang, X. B.; Huang, Y.; *Ferrocene appended naphthalimide derivatives: synthesis, DNA binding, and in vitro cytotoxic activity*; Journal of Organometallic Chemistry; 2019; 888; 16.
- [159] Ivancova, I.; Leone, D. L.; Hock, M.; *Reactive modifications of DNA nucleobases for labelling, bioconjugations, and cross-linking*; Current Opinion in Chemical Biology; 2019; 52; 136.
- [160] Staneva, D.; Vasileva-Tonkova, E.; Grabchev, I.; *Chemical modification of cotton fabric with 1,8-naphthalimide for use as heterogeneous sensor and antibacterial textile*; Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry; 2019; 382; 1.
- [161] Streciwilk, W.; Terenzi, A.; Cheng, X.; Hager, L.; Dabiri, Y.; Prochnow, P.; Bandow, J. E.; Wolf, S.; Keppler, B. K.; Ott, I.; *Fluorescent organometallic rhodium(I) and ruthenium(II) metallodrugs with 4-ethylthio-1,8-naphthalimide ligands: antiproliferative effects, cellular uptake and DNA-interaction*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2018; 156; 148.
- [162] Bozorov, K.; Zhao, J.; Aisa, H. A.; *1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: a recent overview*; Bioorganic & Medicinal Chemistry; 2019; 27; 3511.
- [163] Ingrassia, L.; Lefranc, F.; Kiss, R.; Mijatovic, T.; *Naphthalimides and azonafides as promising anti-cancer agents*; Current Medicinal Chemistry; 2009; 16; 1192.

- [164] Coronado, J. L.; Martin, E.; Montero, L. A.; Fierro, J. L. G.; Garcia de la Vega, J. M.; *Effects of the 3- and 4-methoxy and acetamide substituents and solvent environment on the electronic properties of N-substituted 1,8-naphthalimide derivatives*; The Journal of Physical Chemistry; 2009; 16; 1192.
- [165] Okamoto, H.; Satake, K.; Kimura, M.; *Fluorescence properties of 3- and 4-trifluoroacetyl-amino-1,8-naphthalimides: solvent-controlled switching of fluorescence color and response to metal-cations*; Archive for Organic Chemistry; 2007; 8; 112.
- [166] Quaquebeke, E. W.; Mahieu, T. P.; Dumont, Dewelle, J.; Ribaucour, F.; Simon, G.; Sauvage, S.; Gaussian, J. F.; Tuti, J.; Yazidi, M.; Vynckt, F.; Mijatovic, T.; Lefranc, F.; Darro, F.; Kiss, R.; *2,2,2-Trichloro-N-({2-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[de]isoquinolin-5-yl}carbamoyl)acetamide (UNBS3157), a novel nonhematotoxic naphthalimide derivative with potent antitumor activity*; Journal of Medicinal Chemistry; 2007; 50; 4122.
- [167] Bahta, M.; Ahmed, N.; *Naphthalimide-amino acid conjugates chemosensors for Hg<sup>2+</sup> detection: based on chelation mediated emission enhancement in aqueous solution*; Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry; 2019; 378; 85.
- [168] Wu, Y.; Chen, X.; Mu, Y.; Yang, Z.; Mao, Z.; Zhao, J.; Yang, Z.; Zhang, Y.; Chi, Z.; *Two thermally stable and AIE active 1,8-naphthalimide derivatives with red efficient thermally activated delayed fluorescence*; Dyes and Pigments; 2019; 169; 81.
- [169] Poddar, M.; Sivakumar, G.; Misra, R.; *Donor - acceptor substituted 1,8-naphthalimides: design, synthesis, and structure–property relationship*; Journal of Materials Chemistry C; 2019; 7; 14798.
- [170] Johnson, A. D.; Zammit, R.; Vella, J.; Valentino, M.; Buhagiar, J. A.; Magri, D. C.; *Aminonaphthalimide hybrids of mitoxantrone and amonafide as anticancer and fluorescent cellular imaging agents*; Bioorganic Chemistry; 2019; 93; 1.
- [171] Udhayakumari, D.; *Chromogenic and fluorogenic chemosensors for lethal cyanide ion. A comprehensive review of the year 2016*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2018; 259; 1022.
- [172] Sedwick, A. C.; Wu, L.; Han, H.H.; Bull, S. D.; He, X. P.; James, T. D.; Sessler, J. L.; Tang, B. Z.; Tian, H.; Yoon, J.; *Excited-state intramolecular proton-transfer (ESIPT) based fluorescence sensors and imaging agents*; Chemical Society Reviews; 2018; 47; 8842.
- [173] Das, B.; Chakraborty, A.; Chakraborty, S.; *Experimental and theoretical investigation of ground state intramolecular proton transfer (GSIPT) in salicylideneaniline Schiff base derivatives in polar protic medium*; Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy; 2020; 225; 1.
- [174] Qin, X.; Ding, G.; Wang, Z.; Zhang, S.; Li, H.; Luo, Z.; Gao, F.; *Remarkable difference between five- and six- number-membered ring transition states for intramolecular proton transfer in excited state*; Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry; 2017; 339; 25.
- [175] Zhang, Z.; Hsu, Y.; Chen, Y.; Chen, Ch.; Lin, T.; Shen, J.; Chou, P.; *New six- and seven-membered ring pyrrole–pyridine hydrogen bond systems undergoing excited-state intramolecular proton transfer*; Chemical Communications; 2014; 50; 15026.
- [176] Fu, Y.; Nie, H.; Zhang, R.; Xin, F.; Tian, Y.; Jing, J.; Zhang, X.; *An ESIPT based naphthalimide chemosensor for visualizing endogenous ONOO in living cells*; RSC Advances; 2018; 8; 1826.

- [177] Meng, F.; Hsu, Y.; Zhang, Z.; Wu, P.; Chen, Y.; Chen, Y.; Chen, Ch.; Chao, Ch.; Liu, K.; Chou, P.; *The quest of excited-state intramolecular proton transfer via eight-membered ring p-conjugated hydrogen bonding system*; Chemistry An Asian Journal; 2017; 12; 3010.
- [178] Yuan, X.; Zhao, Ch. X.; Lu, Y. X.; Shen, Y. J.; Wang, Ch. Y.; *A novel naphthalimide-based probe for highly sensitive and selective recognition of fluoride ion*; Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry; 2018; 361; 41.
- [179] Ma, J.; Zhao, J.; Yang, P.; Huang, D.; Zhang, C.; Li, Q.; *New excited state intramolecular proton transfer (ESIPT) dyes based on naphthalimide and observation of long-lived triplet excited states*; Chemical Communications; 2012; 48; 9720.
- [180] Wang, R.; Ding, J.; Zhang, Y.; *Naphthalimide/benzimide-based excited-state intramolecular proton transfer active luminogens: aggregation-induced enhanced emission and potential for chemical modification*; New Journal of Chemistry; 2019; 43; 9152.
- [181] Zhang, W.; Ma, Z.; Du, L.; Li, M.; *Design strategy for photoinduced electron transfer-based small-molecule fluorescent probes of biomacromolecules*; Analyst; 2014; 139; 2641.
- [182] Yoon, S. A.; Lee, J.; Lee, M. H.; *A ratiometric fluorescent probe for Zn<sup>2+</sup> based on pyrene-appended naphthalimide-dipicolylamine*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2018; 258; 50.
- [183] Bi, A.; Gao, T.; Cao, X.; Dong, J.; Liu, M.; Ding, N.; Liao, W.; Zeng, W.; *A novel naphthalimide-based probe for ultrafast, highly selective and sensitive detection of formaldehyde*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2018; 255; 3292.
- [184] Zhang, X.; Hu, Y.; Yang, X.; Tang, Y.; Han, S.; Kang, A.; Deng, H.; Chi, Y.; Zhu, D.; Lu, Y.; *Forster resonance energy transfer (FRET)-based biosensors for biological applications*; Biosensors and Bioelectronics; 2019; 138; 1.
- [185] Rajdev, P.; Ghosh, S.; *Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET): A powerful tool for probing amphiphilic polymer aggregates and supramolecular polymers*; The Journal of Physical Chemistry B; 2019; 123; 327.
- [186] Marinova, N. V.; Georgiev, N. I.; Bojinov, V. B.; *Synthesis and photophysical properties of novel 1,8-naphthalimide lightharvesting antennae based on benzyl aryl ether architecture*; Journal of Luminescence; 2018; 204; 253.
- [187] Mijatovic, T.; Mahieu, T.; Bruyere, C.; De Neve, N.; Dewelle, J.; Simon, G.; Dehoux, M. J.; Aar, E.; Haibe-Kains, B.; Bontempi, G.; Decaestecker, Ch.; Quaquebeke, E. V.; Darro, F.; Kiss, R.; *UNBS5162, a novel naphthalimide that decreases CXCL chemokine expression in experimental prostate cancers*; Neoplasia; 2008; 10; 573.
- [188] Bran, M. F.; Cacho, M.; Garcia, M. A.; Pascual-Teresa, B.; Ramos, A.; *New analogues of amonafide and elinafide, containing aromatic heterocycles: synthesis, antitumor activity, molecular modeling, and DNA binding properties*; Journal of Medicinal Chemistry; 2004; 47; 6.
- [189] Lai, Ch.; Garner, D. M.; Gray, J. E.; Brogdon, B. L.; Peterman, V. C.; Pieniaszek, H. J.; *Determination of bisnafide, a novel bis-naphthalimide anticancer agent, in human plasma by high-performance liquid chromatography with UV detection*; Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis; 1998; 17; 427.
- [190] Ma, W.; Zhang, S.; Tian, Z.; Xu, Z.; Zhang, Y.; Xia, X.; Chen, X.; Liu, Z.; *Potential anticancer agent for selective damage to mitochondria or lysosomes: naphthalimide-modified fluorescent biomarker half sandwich iridium(III) and ruthenium(II) complexes*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2019; 181; 1.
- [191] Banti, Ch. N.; Hadjikakou, S. K.; Sismanoglu, T.; Hadjiliadis, N.; *Anti-proliferative and antitumor activity of organotin(IV) compounds. An overview of the last decade and future perspectives*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2019; 194; 114.

- [192] Dai, F.; He, H.; Xu, X.; Chen, S.; Wang, Ch.; Feng, Ch.; Tian, Z.; Dong, H.; Xie, S.; *Synthesis and biological evaluation of naphthalimide-polyamine conjugates modified by alkylation as anticancer agents through p53 pathway*; Bioorganic Chemistry; 2018; 77; 16.
- [193] Li, M.; Wang, Y.; Ge, Ch.; Chang, L.; Wang, Ch.; Tian, Z.; Wang, S.; Dai, F.; Zhao, L.; Xie, S.; *Synthesis and biological evaluation of novel alkylated polyamine analogues as potential anticancer agents*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2018; 143; 1732.
- [194] Murphy, S.; Bright, S. A.; Poynton, F. E.; McCabe, T.; Kitchen, J. A.; Veale, E. B.; Williams, D.C.; Gunnlaugsson, T.; *Synthesis, photophysical and cytotoxicity evaluations of DNA targeting agents based on 3-amino-1,8-naphthalimide derived Tröger's bases*; Organic & Biomolecular Chemistry; 2014; 12; 6610.
- [195] Brana, M. F.; Ramos, A.; *Naphthalimides as anticancer agents: synthesis and biological activity*; Current Medicinal Chemistry; 2001; 1; 237.
- [196] Xie, L.; Xu, Y.; Wang, F.; Liu, J.; Qian, X.; Cui, J.; *Synthesis of new amonafide analogues via coupling reaction and their cytotoxic evaluation and DNA-binding studies*; Bioorganic & Medicinal Chemistry; 2009; 17; 804.
- [197] Cholody, W. M.; Kosakowska-Cholody, T.; Hollingshead, M. G.; Hariprakash, H. K.; Michejda, Ch. J.; *A new synthetic agent with potent but selective cytotoxic activity against cancer*; Journal Of Medicinal Chemistry; 2005; 48; 4474.
- [198] Filosa, R.; Peduto, A.; Di Micco, S.; Caprariis, P.; Festa, M.; Petrella, A.; Capranico, G.; Bifulco, G.; *Molecular modelling studies, synthesis and biological activity of a series of novel bisnaphthalimides and their development as new DNA topoisomerase II inhibitors*; Bioorganic & Medicinal Chemistry; 2009; 17; 13.
- [199] Li, X.; Lin, Y.; Yuan, Y.; Liu, K.; Qian, X.; *Novel efficient anticancer agents and DNA-intercalators of 1,2,3-triazol-1,8-naphthalimides: design, synthesis, and biological activity*; Tetrahedron; 2011; 67; 2299.
- [200] Robert, K.; Zee-Cheng, Y.; Cheng, C.; *N-(Aminoalkyl)imide antineoplastic agents. synthesis and biological activity*; Journal of Medicinal Chemistry; 1985; 28; 1216.
- [201] A. Ettinger, T. Wittmann; *Fluorescence live cell imaging*; Methods in Cell Biology; 2014; 123; 77.
- [202] Walker-Daniels, J.; Faklaris, O.; *Live cell imaging*; Materials and Methods; 2012; 2; 124.
- [203] Specht, E. A.; Braselmann, E.; Palmer, A. E.; *A critical and comparative review of fluorescent tools for live-cell imaging*; Annual Review of Physiology; 2017; 79; 93.
- [204] Jha, G.; Roy, S.; Sahu, P. K.; Banerjee, S.; Anoop, N.; Rahaman, A.; Sarkar, M.; *Free-radical sensing by using naphthalimide based mesoporous silica (MCM-41) nanoparticles: a combined fluorescence and cellular imaging study*; Chemical Physics Letters; 2018; 692; 324.
- [205] Chen, X.; Ma, X.; Zhang, Y.; Gao, G.; Liu, J.; Zhang, X.; Wang, M.; Hou, S.; *Ratiometric fluorescent probes with a self-immolative spacer for real-time detection of  $\beta$ -galactosidase and imaging in living cells*; Analytica Chimica Acta; 2018; 1033; 193.
- [206] Li, K. B.; Qu, W. B.; Shen, Q.; Zhang, S.; Shi, W.; Dong, L.; Han, D. M.; *1,8-Naphthalimide-based dual-response fluorescent probe for highly discriminating detection of cys and  $H_2S$* ; Dyes and Pigments; 2020; 173; 1.
- [207] Xu, Z.; Zhang, M. X.; Li, G.; Chen, X.; Liu, S. H.; Chen, H.; Yin, J.; *Naphthalimide-sulfonamide fused dansyl-sulfonamide fluorescent probe for tracking glutathione of lysosome with a dual-emission manner*; Dyes and Pigments; 2019; 171; 1.
- [208] Ye, F.; Liang, X. M.; Xu, K. X.; Pang, X. X.; Chai, Q.; Fu, Y.; *A novel dithiourea-appended naphthalimide "on-off" fluorescent probe for detecting  $Hg^{2+}$  and  $Ag^+$  and its application in cell imaging*; Talanta; 2019; 200; 494.



- [209] Li-Wei, Z.; Ping, W.; Xing-Kai, Q.; Lei, F.; Yang, Y.; Dan-Dan, W.; Qiang, J.; Jie, H.; Zhi-Hong, L.; Guang-Bo, G.; Ling, Y.; *A highly specific ratiometric two-photon fluorescent probe to detect dipeptidyl peptidase IV in plasma and living systems*; Biosensors and Bioelectronics; 2017; 90; 283.
- [210] Zhou, H.; Tang, J.; Sun, L.; Zhang, J.; Chen, B.; Kan, J.; Zhang, W.; Zhang, J.; Zhou, J.; *H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-triggered off-on fluorescent indicator with endoplasmic reticulum targeting for imaging in cells and zebrafishes*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2019; 278; 64.
- [211] Zhang, H.; Liu, T.; Yin, C.; Wen, Y.; Chao, J.; Zhang, Y.; Huo, F.; *A novel ratiometric fluorescent probe based on 1,8-naphthalimide for the detection of Ho<sup>3+</sup> and its bioimaging*; Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy; 2017; 174; 230.
- [212] Shangguan, L.; Wei, Y.; Wang, K.; Zhang, Y.; Liu, S.; *Highly sensitive fluorescent bioassay of 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-pdioxin based on abnormal expression of cytochrome P450 1A2 in human cells*; Analytica Chimica Acta; 2019; 1046; 179.
- [213] Ye, F.; Wu, N.; Li, P.; Liu, Y. L.; Li, S. J.; Fu, Y.; *A lysosome-targetable fluorescent probe for imaging trivalent cations Fe<sup>3+</sup>, Al<sup>3+</sup> and Cr<sup>3+</sup> in living cells*; Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy; 2019; 222; 1.
- [214] Sun, T.; Xin, L.; Huang, J.; Gu, Y.; Wang, P.; *A highly sensitive fluorescent probe for fast recognition of DTT and its application in one- and two-photon imaging*; Talanta; 2018; 187; 295.
- [215] Han, Q.; Liu, X.; Wang, W.; Yin, R.; Jiang, H.; Ru, J.; Liu, W.; *Rational design of a lysosomal-targeted ratiometric two-photon fluorescent probe for imaging hydrogen polysulfides in live cells*; Dyes and Pigments; 2020; 173; 1.
- [216] Shen, R.; Qian, Y.; *A novel ratiometric fluorescent probe for specific detection of HSO<sup>3-</sup> at nanomolar level through 1,4-Michael addition*; Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry; 2020; 387; 112110.
- [217] Yuan, G.; Ding, H.; Zhou, L.; *An effective FRET-based two-photon ratiometric fluorescent probe with double well-resolved emission bands for lysosomal pH changes in living cells and zebrafish*; Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy; 2020; 224; 1.
- [218] Gao, C.; Zhang, S.; Nie, L.; Tian, Y.; Zhang, R.; Jing, J.; Zhang, X.; *A sensitive ratiometric fluorescent probe for quantitative detection and imaging of alkaline phosphatase in living cells*; Analytica Chimica Acta; 2019; 1066; 131.
- [219] Guang-Bo, G.; Lei, F.; Qiang, J.; Yi-Ri, W.; Zhao-Ming, L.; Xin-Yue, Z.; Ping, W.; Jie, H.; Jing-Nan, C.; Ling, Y.; *A novel substrate-inspired fluorescent probe to monitor native albumin in human plasma and living cells*; A novel substrate-inspired fluorescent probe; 2017; 989; 71.
- [220] Yang, T.; Zheng, B.; Liang, H.; Wan, Y.; Du, J.; Xiao, D.; *A sensitive and selective chemosensor for ascorbic acid based on a fluorescent nitroxide switch*; Talanta; 2015; 132; 191.
- [221] Liang, B.; Wang, B.; Ma, Q.; Xie, C.; Li, X.; Wang, S.; *A lysosome-targetable turn-on fluorescent probe for the detection of thiols in living cells based on a 1,8-naphthalimide derivative*; Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy; 2018; 192; 67.
- [222] Qu, W.; Li, K.; Han, D.; Zhong, X.; Chen, C.; Liang, X.; Liu, H.; *Lysosome-targetable red-emitting ratiometric fluorescent probe for hypobromous acid imaging in living cells*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2019; 297; 1.

- [223] Feng, L.; Ning, J.; Tian, X.; Wang, Ch.; Zhang, L.; Ma, X.; James, T. D.; *Fluorescent probes for bioactive detection and imaging of phase II metabolic enzymes*; Coordination Chemistry Reviews; 2019; 399; 1.
- [224] Jiang, H.; Liu, Y.; Luo, W.; Wang, Y.; Tang, X.; Dou, W.; Cui, Y.; Liu, W.; *A resumable two-photon fluorescent probe for  $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{S}^{2-}$  based on magnetic silica core-shell  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$  nanoparticles and its application in bioimaging*; Analytica Chimica Acta; 2018; 1034; 91.
- [225] Cao, J.; Jiang, X.; Fu, N.; *A sensitive fluorescent probe for imaging biothiol in zebrafish*; Dyes and Pigments; 2020; 174; 107978.
- [226] Tong, L.; Qian, Y.; *A naphthalimide-rhodamine chemodosimeter for hypochlorite based on TBET: high quantum yield and endogenous imaging in living cells*; Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry; 2019; 368; 62.
- [227] Zhao, X.; Yuan, G.; Ding, H.; Zhou, L.; Lin, Q.; *A TP-FRET-based fluorescent sensor for ratiometric visualization of selenocysteine derivatives in living cells, tissues and zebrafish*; Journal of Hazardous Materials; 2020; 381; 1.
- [228] Zhang, H.; Yin, C.; Liu, T.; Zhang, Y.; Huo, F.; *“Turn-on” fluorescent probe detection of  $\text{Ca}^{2+}$  ions and applications to bioimaging*; Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy; 2017; 180; 211.
- [229] Sharma, H.; White, J. M.; Lin, J.; New, E. J.; Pfeffer, F. M.; *A rhodamine-nitronaphthalimide  $\text{Hg(II)}$  complex for the simultaneous detection of oxidised and reduced glutathione*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2019; 300; 1.
- [230] Ghazali, S.; Fan, J.; Du, J.; Peng, X.; *Mito-targeted “turn-on” fluorescent probe for nickel(II) detection*; Methods; 2019; 168; 24.
- [231] Qiao, Q.; Liu, W.; Chen, J.; Zhou, W.; Yin, W.; Miao, L.; Cui, J.; Xu, Z.; *A naphthalimide-derived fluorogenic probe for SNAP-tag with a fast record labeling rate*; Dyes and Pigments; 2017; 147; 327.
- [232] Fujikawa, Y.; Terakado, K.; Nampo, T.; Mori, M.; Inoue, H.; *4-Bromo-1,8-naphthalimide derivatives as fluorogenic substrates for live cell imaging of glutathione S-transferase (GST) activity*; Talanta; 2019; 204; 633.
- [233] Huang, J.; Chen, Y.; Qi, J.; Zhou, X.; Niu, L.; Yan, Z.; Wang, J.; Zhao, G.; *A dual-selective fluorescent probe for discriminating glutathione and homocysteine simultaneously*; Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy; 2018; 201; 105.
- [234] Xu, A.; Tang, Y.; Lin, W.; *Endoplasmic reticulum-targeted two-photon turn-on fluorescent probe for nitroreductase in tumor cells and tissues*; Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy; 2018; 204; 770.
- [235] Kong, X.; Yin, J.; Li, M.; Zhu, L.; Dong, B.; Ma, Y.; Lin, W.; *Simultaneously imaging of  $\text{SO}_2$  in lysosomes and mitochondria based on a dual organelle-targeted fluorescent probe*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2019; 292; 80.
- [236] Zang, S.; Shu, W.; Shen, T.; Gao, C.; Tian, Y.; Jing, J.; Zhang, X.; *Palladium-triggered ratiometric probe reveals  $\text{CO}$ 's cytoprotective effects in mitochondria*; Dyes and Pigments; 2020; 173; 1.
- [237] Feng, L.; Tian, X.; Yu, Z.; Zhao, X.; Sun, Ch.; Cui, J.; Ning, J.; Wang, Ch.; Zhang, B.; Ma, X.; *A two-photon ratiometric fluorescent probe for imaging and quantitative analysis of botanic glucosyltransferase: A key enzyme for the biosynthesis of bioactive glycosides*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2019; 282; 112.
- [238] Fleming, C. L.; Natoli, A.; Schreuders, J.; Devlin, M.; Yoganantharajah, P.; Gibert, Y.; Lesile, K. G.; New, E. J.; Ashton, T. D.; Pfeffer, F. M.; *Highly fluorescent and HDAC6 selective scriptaid analogues*; European Journal of Medicinal Chemistry; 2019; 162; 321.

- [239] Zhang, N.; He, Y.; Tang, Q.; Wang, Y.; Zheng, Q.; Hu, P.; *A mitochondrial targeting two-channel responsive fluorescence probe for imaging the superoxide radical anion in vitro and in vivo*; Talanta; 2019; 194; 79.
- [240] Xiao, H.; Zhang, R.; Wu, Ch.; Li, P.; Zhang, W.; Tang, B.; *A new pH-sensitive fluorescent probe for visualization of endoplasmic reticulum acidification during stress*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2018; 273; 1754.
- [241] Adhikari, S.; Ta, S.; Ghosh, A.; Guria, S.; Pal, A.; Ahir, M.; Adhikary, A.; Hira, S. K.; Manna, P. P.; Das, D.; *A 1,8 naphthalimide anchor rhodamine B based FRET probe for ratiometric detection of  $Cr^{3+}$  ion in living cells*; Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry; 2019; 372; 49.
- [242] Velusamy, N.; Thirumalaivasan, N.; Bobba, K. N.; Podder, A.; Wu, S. P.; Bhuniya, S.; *FRET-based dual channel fluorescent probe for detecting endogenous/exogenous  $H_2O_2/H_2S$  formation through multicolor images*; Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology; 2019; 191; 99.
- [243] Yuan, X.; Leng, T. H.; Guo, Z. Q.; Wang, Ch. Y.; Li, J. Z.; Yang, W. W.; Zhu, W. H.; *A FRET-based dual-channel turn-on fluorescence probe for the detection of  $Hg^{2+}$  in living cells*; Dyes and Pigments; 2019; 161; 403.
- [244] Nie, H.; Yang, W.; Yang, M.; Jing, J.; Zhang, X.; *Highly specific and ratiometric fluorescent probe for ozone assay in indoor air and living cells*; Dyes and Pigments; 2016; 127; 67.
- [245] Fu, Y.; Pang, X. X.; Wang, Z. Q.; Chai, Q.; Ye, F.; *A highly sensitive and selective fluorescent probe for determination of Cu(II) and application in live cell imaging*; Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy; 2019; 2008; 198.
- [246] Park, S. Y.; Won, M.; Kang, Ch.; Kim, J. S.; Lee, M. H.; *A coumarin-naphthalimide hybrid as a dual emissive fluorescent probe for hNQO1*; Dyes and Pigments; 2019; 164; 341.
- [247] Liu, C.; Duan, Q.; Zhang, X.; Li, Z.; Jia, P.; Zhu, H.; Yu, Y.; Wang, Z.; Zhu, B.; Sheng, W.; *A novel hepatoma-specific fluorescent probe for imaging endogenous peroxynitrite in live HepG2 cells*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2019; 289; 124.
- [248] Xue, W. L.; Guang, K. W.; Xiao, J. Z.; Xiao, G. X.; Ying, Z.; *Study of a 1,8-naphthylimide derivative as uridine diphosphate selective probe: synthesis, optical properties and in vivo imaging application*; Dyes and Pigments; 2017; 142; 552.
- [249] R. M. Duke, T. Gunnlaugsson; *3-Urea-1,8-naphthalimides are good chemosensors: a highly selective dual colorimetric and fluorescent ICT based anion sensor for fluoride*; Tetrahedron Letters; 2011; 13; 1503.
- [250] J.S. Sidhu, A. Singh, N. Garg, N. Kaur, N. Singh; *Gold conjugated carbon dots nano assembly: FRET paired fluorescence probe for cysteine recognition*; Sensors & Actuators: B. Chemical; 2019; 282; 515.
- [251] Panchenko, P. A.; Polyakova, A. S.; Fedorov, Y. V., Fedorova, O. A.; *Chemoselective detection of  $Ag^+$  in purely aqueous solution using fluorescence 'turn-on' probe based on crown-containing 4-methoxy-1,8-naphthalimide*; Mendeleev Communications; 2019; 29; 155.
- [252] Kaur, N.; Kaur, G.; Fegade, U. A.; Singh, A.; Sahoo, S. K.; Kuwar, A. S.; Singh, N.; *Anion sensing with chemosensors having multiple eNH recognition units*; Trends in Analytical Chemistry; 2017; 95; 86.
- [253] Staneva, D.; Vasileva - Tonkova, E.; Bosch, P.; Grabchev, I.; *A new green fluorescent tripod based on 1,8-naphthalimide. Detection ability for metal cations and protons and antimicrobial activity*; Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry; 2017; 344; 143.

- [254] Wei, S.; Li, X.; Fan, C.; Liu, G.; Pu, S.; *A multiple switching diarylethene dimer with a bis(benzylene)amine-linked naphthalimide unit*; Tetrahedron; 2017; 73; 6164.
- [255] Yang, H. L.; Zhang, Q. P.; Zhang, Y. M.; Gong, G. F.; Chen, Y. Y.; Zhou, Q.; Yao, H.; Wei, T. B.; Lin, Q.; *A novel strong AIE bi-component hydrogel as a multi-functional supramolecular fluorescent material*; Dyes and Pigments; 2019; 171; 1.
- [256] Cao, X.; Ding, Q.; Zhao, N.; Gao, A.; Jing, Q.; *Supramolecular self-assembly system based on naphthalimide boric acid ester derivative for detection of organic amine*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2018; 256; 711.
- [257] Shahid, M.; Chawla, H. M.; Pant, N.; *An efficient molecular probe for visual detection of adenosine triphosphate in aqueous medium*; Journal of Luminescence; 2018; 203; 195.
- [258] Xiao-Tai, Z.; Guang-Jian, L.; Zhang-Wei, N.; Guo-Wen, X.; *Boronic acid-based chemical sensors for saccharides*; Carbohydrate Research; 2017; 452; 129.
- [259] Saini, A.; Kaur, N.; Singh, N.; *A highly fluorescent sensor based on hybrid nanoparticles for selective determination of furosemide in aqueous medium*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2016; 228; 221.
- [260] Liu, Y.; Zhang, J.; Wang, Y.; Liu, Ch.; Zhang, G.; Liu, W.; *A rapid and naked-eye visible FRET ratiometric fluorescent chemosensor for sensitive detection of toxic BF<sub>3</sub>*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2017; 243; 940.
- [261] Smulik - Izydorczyk, R.; Dębowska, K.; Pięta, J.; Michalski, R.; Marcinek, A.; Sikora, A.; *Fluorescent probes for the detection of nitroxyl (HNO)*; Free Radical Biology and Medicine; 2018; 128; 69.
- [262] Chen, Y.; Cao, J.; Jiang, X.; Pan, Z.; Fun, N.; *A sensitive ratiometric fluorescence probe for chymotrypsin activity and inhibitor screening*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2018; 273; 204.
- [263] Yang, B.; Xu, J.; Zhu, H. L.; *Recent progress in the small-molecule fluorescent probes for the detection of sulfur dioxide derivatives*; Free Radical Biology and Medicine; 2019; 145; 42.
- [264] Georgiev, N. I.; Krasteva, P.; Bojinov, V. B.; *A ratiometric 4-amido-1,8-naphthalimide fluorescent probe based on excimer-monomer emission for determination of pH and water content in organic solvents*; Journal of Luminescence; 2019; 212; 271.
- [265] Saini, N.; Wannasiri, Ch.; Chanmungkalakul, S.; Prigyi, N.; Ervithayasuporn, V.; Kiatkamjornwong, S.; *Furan/thiophene-based fluorescent hydrazones as fluoride and cyanide sensors*; Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry; 2019; 385; 1.
- [266] Yoon, S. A.; Oh, J. H.; Kim, S. K.; Lee, M. H.; *Water-sensitive ratiometric fluorescent probes and application to test strip for rapid and reversible detection of water*; Dyes and Pigments; 2019; 165; 421.
- [267] Zhou, S.; Rong, Y.; Wang, H.; Liu, X.; Wei, L.; Song, X.; *A naphthalimide-indole fused chromophore-based fluorescent probe for instantaneous detection of thiophenol with a red emission and a large Stokes shift*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2018; 276; 136.
- [268] Feng, W.; Hong, J.; Feng, G.; *Colorimetric and ratiometric fluorescent detection of carbon monoxide in air, aqueous solution, and living cells by a naphthalimide-based probe*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2017; 251; 389.
- [269] Chang, M. J.; Lee, M. H.; *A highly selective dual-channel fluorescent probe for the detection of Zn<sup>2+</sup> ion and pyrophosphate in micelle*; Dyes and Pigments; 2018; 149; 915.
- [270] Zhang, X.; Song, Y.; Liu, M.; Li, H.; Sun, H.; Mengmeng, S.; Yu, H.; *Visual sensing of CO<sub>2</sub> in air with at 3-position modified naphthalimide derived organogelator based on a fluoride ion-induced strategy*; Dyes and Pigments; 2019; 160; 799.

- [271] Das, S.; Sahoo, P.; *A colorimetric sensor for hydrogen sulfide: detection from biogas and quantitative estimation in water*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2019; 291; 287.
- [272] Baek, J. H.; Choi, M. G.; Kim, N. Y.; Chang, S. K.; *Colorimetric assay of Sn(II) species via nitro to amine conversion of nitronaphthalimides*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2019; 284; 562.
- [273] Huang, Y. L.; Ye, W.; Su, Y. T.; Wu, Z. Y.; Zheng, H.; *A naphthalimide-based probe for phosgene sensing based on the phosgene induced beckmann rearrangement*; Dyes and Pigments; 2020; 173; 1.
- [274] Sun, Y.; Liang, X.; Fan, J.; Han, Q.; *Studies on the photophysical properties of 1,8-naphthalimide derivative and aggregation induced emission recognition for casein*; Journal of Luminescence; 2013; 141; 93.
- [275] Kong, F.; Lin, M.; Qiu, T.; *Multi-functional ratiometric fluorescent chemosensors of poly(N-isopropylacrylamide) containing rhodamine 6G and 1,8-naphthalimide moieties*; Polymer; 2018; 151; 117.
- [276] Sun, J.; Cao, J.; Wang, J.; Wang, J.; Wang, S.; *Selective and sensitive fluorescent enhancement detection of keratin in aqueous media with aggregation-induced emission characteristics*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2019; 293; 159.
- [277] Limaee, N. Y.; Rouhani, S.; Olya, M. E.; Najafi, F.; *Selective 2,4-dichlorophenoxyacetic acid optosensor employing a polyethersulfone nanofiber-coated fluorescent molecularly imprinted polymer*; Polymer; 2019; 177; 73.
- [278] Esfahani, S. L.; Rouhani, S.; Ranjabar, Z.; *Electrochemical solid-state nanosensor based on a dual amplification strategy for sensitive detection of (FeIII-dopamine)*; Electrochimica Acta; 2019; 299; 1011.
- [279] Yu, X.; Guo, J.; Peng, P.; Shen, F.; Li, Y.; Geng, L.; Wang, T.; *Self-assembly induced hydrogelation approach as novel means of selective and visual sensing toward picric acid*; Applied Surface Science; 2019; 487; 473.
- [280] Xiong, S.; Marin, L.; Duan, L.; Cheng, X.; *Fluorescent chitosan hydrogel for highly and selectively sensing of p-nitrophenol and 2, 4, 6-trinitrophenol*; Carbohydrate Polymers; 2019; 225; 1.
- [281] Rouhani, S.; Haghgoo, S.; *A novel fluorescence nanosensor based on 1,8-naphthalimide-thiophene doped silica nanoparticles, and its application to the determination of methamphetamine*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2015; 209; 957.
- [282] Park, K. Y.; Choi, M. G.; Lee, Y. J.; Chang, S. K.; *Colorimetric and fluorogenic determination of  $Ti^{3+}$  ions via nitro-to-amine conversion of nitronaphthalimides*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2019; 282; 684.
- [283] Seethalekshmi, S.; Ramya, A. R.; Reddy, M. L.; Varughese, S.; *Lanthanide complex-derived white-light emitting solids: a survey on ondesign strategies*; Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews; 2017; 33; 109.
- [284] Zhang, H.; Yin, C.; Liu, T.; Chao, J.; Zhang, Y.; Huo, F.; *Selective “off-on” detection of magnesium (II) ions using a naphthalimide-derived fluorescent probe*; Dyes and Pigments; 2017; 146; 344.
- [285] Mergu, N.; Moon, J. H.; Kim, H.; Heo, G.; Son, Y. A.; *Highly selective naphthalimide-benzothiazole hybrid-based colorimetric and turn on fluorescent chemosensor for cyanide and tryptophan detection in aqueous media*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2018; 273; 143.
- [286] Zhang, Y. Q.; Qu, Y.; Zhu, Y.; Wu, J. W.; Rui, Y. Ch.; *Bisnaphthalimide-based fluorescent sensor for detecting alcohol and application in evaluating the liquors*; Journal of Luminescence; 2019; 214; 1.

- [287] Shi, X.; Yin, C.; Zhang, Y.; Wen, Y. Huo, F.; *A novel ratiometric and colorimetric fluorescent probe for hydrazine based on ring-opening reaction and its applications*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2019; 285; 368.
- [288] Wu, H.; Jia, J.; Xu, Y.; Qian, X.; Zhu, W.; *A reusable bifunctional fluorescent sensor for the detection and removal of silver ions in aqueous solutions*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2018; 265; 59.
- [289] Anand, T.; Kumar, A.; Sahoo, S. K.; *A new  $Al^{3+}$  selective fluorescent turn-on sensor based on hydrazide naphthalic anhydride conjugate and its application in live cells imaging*; Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy; 2018; 204; 105.
- [290] Chen, J.; Browne, W. R.; *Photochemistry of iron complexes*; Coordination Chemistry Reviews; 2018; 374; 15.
- [291] Ghosh, A.; Das, S.; Kundu, S.; Maiti, P. K., Sahoo, P.; *Rapid estimation of lead in lipsticks*; Sensors and Actuators B: Chemical; 2018; 266; 80.
- [292] Haque, A.; Al-Balushi, R. A.; Khan, M. S.; *s-Acetylide complexes for biomedical applications: features, challenges and future directions*; Journal of Organometallic Chemistry; 2019; 897; 95.
- [293] Balamurugan, R.; Liu, J. H.; Liu, B. T.; *A review of recent developments in fluorescent sensors for the selective detection of palladium ions*; Coordination Chemistry Reviews; 2018; 376; 196.
- [294] Kavitha, R.; Stalin, T.; *Dual emission and pH based naphthalimide derivative fluorescent sensor for the detection of  $Bi^{3+}$* ; Sensors and Actuators B: Chemical; 2017; 247; 632.
- [295] Tang, C. W.; Van Slyke, S. A.; *Organic electroluminescent diodes*; Applied Physics Letters; 1987; 51; 913.
- [296] Altazin, S.; Zufle, S.; Knapp, E.; Kirsch, C.; Schmidt, T. D.; Jager, L.; Noguchi, Y.; Brutting, W.; Ruhstaller, B.; *Simulation of OLEDs with a polar electron transport layer*; Organic Electronics; 2016; 39; 244.
- [297] Hu Y., Zhang Y., Gao, J; *Strong electroluminescence from polymer films with heavily quenched photoluminescence*; Advanced Materials; 2006; 18; 2880.
- [298] Mitschke, U.; Bauerle, P.; *The electroluminescence of organic materials*; Journal of Materials Chemistry; 2000; 10; 1471.
- [299] Danyliv, Y.; Volyniuk, D.; Bezvikonnyi, O.; Hladka, I.; Ivaniuk, K.; Helzhynsky, I.; Stakhira, P.; Tomkeviciene, A.; Skhirtladze, L.; Grazulevicius, J. V.; *Through-space charge transfer in luminophore based on phenyl-linked carbazole- and phthalimide moieties utilized in cyan-emitting OLEDs*; Dyes and Pigments; 2020; 172; 1.
- [300] Wang, Y. F.; Lu, H. Y.; Chen, Ch.; Li, M.; Chen, Ch. F.; *1,8-Naphthalimide-based circularly polarized TADF enantiomers as the emitters for efficient orange-red OLEDs*; Organic Electronics; 2019; 70; 71.
- [301] Bezuglyi, M.; Ivaniuk, K.; Volyniuk, D.; Grazulevicius, J. V.; Bagdziunas, G.; *An approach to discovering novel exciplex supramolecular complex based on carbazole-containing 1,8-naphthalimide*; Dyes and Pigments; 2018; 149; 298.
- [302] Yoon, J.; Choi, S.; Jeong, Ch. H.; Kim, S. K.; Lee, H.; Kim, Y.; Kwon, J. H.; Park, S.; Cho, M. J.; Choi, D. H.; *Solution-processed white organic light-emitting diodes with blue fluorescent and orange-red thermally activated delayed fluorescent dendritic luminogens*; Dyes and Pigments; 2019; 170; 1.
- [303] Li, J.; Qi, Y.; Zhao, D.; Li, M.; Lu, Z.; Yu, J.; *Pure white organic light-emitting devices with excellent color stability using a non-doped 4-aryloxy-1,8-naphthalimide derivative*; Journal of Luminescence; 2017; 192; 463.

- [304] Al Kobaisi, M.; Bhosale, S. V.; Latham, K.; Raynor, A. M.; Bhosale, S. V.; *Functional naphthalene diimides: synthesis, properties, and applications*; Chemical Reviews; 2016; 116; 11685.
- [305] Zhuang, Y.; Seong, J. G.; Lee, Y. M.; *Polyimides containing aliphatic/alicyclic segments in the main chains*; Progress in Polymer Science; 2019; 92; 35.
- [306] J.J. Varghese, S.H. Mushrif; *Origins of complex solvent effects on chemical reactivity and computational tools to investigate them: a review*; Reaction Chemistry & Engineering; 2019; 4; 165.
- [307] J. Cao, H. Wu, Y. Zheng, F. Nie, M. Li, Ch. Zou; *Hydrogen-bonding study of photoexcited 4-nitro-1,8-naphthalimide in hydrogen-donating solvents*; Open Physics; 2016; 14; 621.
- [308] G. Aravamudan, D. H. Brown, D. Venkappayya; *Some metal complexes of morpholine-4-carbodithioate*; Journal of the Chemical Society A; 1971; 1; 2744.
- [309] Fischer, B.; Kryeziu, K.; Kallus, S.; Heffeter, P.; Berger, W.; Kowol, Ch. R.; Keppler, B. K.; *Nanoformulations of anticancer thiosemicarbazones to reduce methemoglobin formation and improve anticancer activity*; RSC Advances; 2016; 6; 55848.
- [310] Enyedy, E. A.; Primik, M. F.; Kowol, Ch. R.; Arion, V. B.; Kiss, T.; Keppler, B. K.; *Interaction of Triapine and related thiosemicarbazones with iron(III)/(II) and gallium(III): a comparative solution equilibrium study.*; Dalton Transactions; 2011; 40; 5895.
- [311] Popovic-Bijelic, A.; Kowol, Ch. R.; Lind, M. E.; Luo, J.; Himo, F.; Enyedy, E. A.; Arion, V. B.; Graslund, A.; *Ribonucleotide reductase inhibition by metal complexes of Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone): a combined experimental and theoretical study*; Journal of Inorganic Biochemistry; 2011; 11; 1422.
- [312] Bhosale, S. V.; Jani, Ch. H.; Langford, S. J.; *Chemistry of naphthalene diimides*; Chemical Society Reviews; 2008; 37; 331.
- [313] Dal-Bo, A. G.; Duarte, R.; Cercena, R.; Peterson, M.; Rafique, J.; Saba, S.; Zapp, E.; Gil, E. S.; Goncalves, P. F.; Rodembush, F. S.; Allievi Frizon, T. E.; *New long-chain donor-acceptor-donor pyromellitic diimide (PMDI) derivatives. A combined theoretical and experimental study*; Dyes and Pigments; 2018; 157; 143.
- [314] Rauf, M. A.; Hisaindee, S.; Saleh, N.; *Spectroscopic studies of keto–enol tautomeric equilibrium of azo dyes*; RSC Advances; 2015; 5; 18097.
- [315] Korzec, M.; Kotowicz, S.; Rzycka-Korzec, R.; Schab-Balcerzak, E.; Małcki, J. G.; Czichy, M.; Łapkowski; *Novel  $\beta$ -ketoenamines versus azomethines for organic electronics: characterization of optical and electrochemical properties supported by theoretical studies*; Journal of Materials Science; 2020; 55; 3812.
- [316] Wang, L.; Fuji, M.; Yamaji, M.; Okamoto, H.; *Fluorescence behaviour of 2-, 3- and 4-amino-1,8-naphthalimides: effects of the substitution positions of the amino functionality on the photophysical properties*; Photochemical & Photobiological Sciences; 2018; 17; 1319.
- [317] Antonov, L.; *Tautomerism in azo and azomethyne dyes: when and if theory meets experiment*; Molecules; 2019; 24; 2252.
- [318] Matwijczuk, A.; Karcz, D.; Walkowiak, R.; Furso, J.; Gładyszewska, B.; Wybraniec, S.; Niewiadomy, A.; Karwasz, G. P.; Gagoś, M.; *Effect of solvent polarizability on the keto/enol equilibrium of selected bioactive molecules from the 1,3,4-thiadiazole group with a 2,4-hydroxyphenyl function*; The Journal of Physical Chemistry A; 2017; 121; 1402.
- [319] A. Prasanna de Silva, T.S. Moody, G.D. Wright; *Fluorescent PET (Photoinduced Electron Transfer) sensors as potent analytical tools*; Analyst; 2009; 134; 2385.

- [320] Z. H. Pan, J.W. Zhou, G.G. Luo; *Experimental and theoretical study of enol–keto prototropic tautomerism and photophysics of azomethine–BODIPY dyads*; Physical Chemistry Chemical Physics; 2014; 16; 16290.
- [321] Won Cho, D.; *Excimer and exciplex emissions of 1,8-naphthalimides caused by aggregation in extremely polar or nonpolar solvents*; New Journal of Chemistry; 2014; 38; 2233.
- [322] Pershin, A.; Hall, D.; Lemaire, V.; Sancho-Garcia, J.; Muccioli, L.; Zysman-Colman, E.; Beljonne, D.; Olivier, Y.; *Highly emissive excitons with reduced exchange energy in thermally activated delayed fluorescent molecules*; Nature Communications; 2019; 597; 1.
- [323] Kotwica, K.; Bujak, P.; D., Wamil.; Pieczonka, A.; Wosna-Salyga, G.; Gunka, P. A.; Jaroch, T.; Nowakowski, R.; Luszczynska, B.; Witkowska, E.; Głowacki, I.; Ulanski, J.; Zagorska, M.; Pron, A.; *Structural, spectroscopic, electrochemical, and electroluminescent properties of tetraalkoxydinaphthophenazines: new solution-processable nonlinear azaacenes*; The Journal of Physical Chemistry C; 2015; 119; 10700.
- [324] Li, Y.; Sonar, P.; Murphy, L.; Hong, W.; *High mobility diketopyrrolopyrrole (DPP)-based organic semiconductor materials for organic thin film transistors and photovoltaics*; Energy & Environmental Science; 2013; 6; 1684.
- [325] A. Ettinger, T. Wittmann; *Fluorescence live cell imaging*; Methods in Cell Biology; 2014; 123; 77.
- [326] S. Bolte, F.P. Cordelières; *A guided tour into subcellular colocalization analysis in light microscopy*; Journal of Microscopy; 2006; 224; 213.
- [327] V. Zinchuk, Y.Wu, O. Grossenbacher-Zinchuk; *Bridging the gap between qualitative and quantitative colocalization results in fluorescence microscopy studies*; Scientific Reports; 2013; 3; 1.
- [328] J. Colston, R.W. Horobin, F. Rashid-Doubell, J. Pediani, K.K. Johal; *Why fluorescent probes for endoplasmic reticulum are selective: an experimental and QSAR-modelling study*; Biotechnic and Histochemistry; 2003; 78; 323.
- [329] C. Giorgi, D. De Stefani, A. Bononi, R. Rizzuto, P. Pinton; *Structural and functional link between the mitochondrial network and the endoplasmic reticulum*; The International Journal of Biochemistry & Cell Biology; 2009; 41; 1817.
- [330] Becke, A. D.; *Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange*; Journal of Chemical Physics; 1993; 98; 5648.
- [331] Lee C. Yang W., Parr R.G., et al.; Gaussian 09; Revision D.01. Gaussian Inc, Wallingford; 2016.



## 7. SPIS RYSUNKÓW

<b>Rysunek 1.</b> Modyfikacje imidów aromatycznych.....	15
<b>Rysunek 2.</b> TSc zaprojektowane i otrzymane w zespole Profesora J. Polańskiego. Wyniki badań dotyczące aktywności związków opisano w następujących publikacjach a) 1, 2, 3, 4 [1], b) 5, 6, 7 [3], c) 8 [4]. .....	18
<b>Rysunek 3.</b> Modyfikacja a) części imidowej pochodnych NITs, NDITs i PMITs oraz b) bezwodnika 3-nitro-1,8-naftalowego .....	19
<b>Rysunek 4.</b> Artykuły na temat pochodnych TSc opublikowane w bazie <i>sciencedirect.com</i> . ....	20
<b>Rysunek 5.</b> Struktury TSc (gdy X=S) oraz Sc (gdy X=O) z podstawnikiem R <sup>3</sup> znajdującym się na: a) amidowym lub tioamidowym atomie azotu, b) atomie X=O, S, c) hydrazynowym azocie [11, 12].....	20
<b>Rysunek 6.</b> Tautomeria TSc: struktury a) tiolowo-tionowe, b) anionowe, c) kationowe, d) dipolarne [12]. .....	21
<b>Rysunek 7.</b> a) I i II, b) III metoda otrzymywania TSc [18, 19]. .....	22
<b>Rysunek 8.</b> Klasy TSc: a) I, b) II, c) III, d) IV [17]. .....	23
<b>Rysunek 9.</b> Tiosemikarbazon a) aldehydu <i>p</i> -acetyloaminobenzoesowego – Conteben [20], b) 4-formylopirydyny, c) 5-hydroksy-2-formylopirydyny [21].....	24
<b>Rysunek 10.</b> Działanie TSc. ....	24
<b>Rysunek 11.</b> Struktura chemiczna a) Triapiny oraz b) Dp44mT [75]. .....	28
<b>Rysunek 12.</b> Struktury chemiczne bidentnych kompleksów monotiosemikarbazonów [17]. ....	31
<b>Rysunek 13.</b> Struktura chemiczna bistiosemikarbazonów [14, 17]. .....	32
<b>Rysunek 14.</b> Modele kompleksów obojętnych monotiosemikarbazonów [14]. .....	33
<b>Rysunek 15.</b> Modele kompleksów anionowych monotiosemikarbazonów [14]. .....	33
<b>Rysunek 16.</b> Artykuły na temat pochodnych naftalimidów opublikowane w bazie <i>sciencedirect.com</i> . .....	38
<b>Rysunek 17.</b> Zastosowanie naftalimidów [135, 136]. .....	39
<b>Rysunek 18.</b> Pochodne naftalimidów zawierające różne podstawniki w pozycji 3 [135, 139, 166]. .....	40
<b>Rysunek 19.</b> Reaktywność naftalimidu [136]. .....	41
<b>Rysunek 20.</b> Typy układów zawierających NI, w których zachodzi proces ICT [169]. .....	41
<b>Rysunek 21.</b> Proces GSIPT [173]. .....	42
<b>Rysunek 22.</b> Proces ESIPT [172]. .....	42
<b>Rysunek 23.</b> Przykłady naftalimidów, w których zachodzi proces ESIPT 1) [178], 2) [179], 3) [176], 4) [180]. .....	43
<b>Rysunek 24.</b> Proces PET [181]. .....	44
<b>Rysunek 25.</b> Przykłady pochodnych naftalimidów, w których zachodzi proces PET a) [183], b) [182]. .....	45
<b>Rysunek 26.</b> Proces FRET [185]. .....	45
<b>Rysunek 27.</b> Pochodna NI, w której zachodzi proces FRET [186]. .....	46
<b>Rysunek 28.</b> Struktury chemiczne pierwszej serii naftalimidów: 1- mitonafid, 2, 3, 4 [135, 163]. .....	47
<b>Rysunek 29.</b> Najbardziej aktywne monopodstawione pochodne naftalimidów [163]. .....	47
<b>Rysunek 30.</b> Struktury chemiczne NI badanych klinicznie: a) amonafid, b) UNBS5162, c) elinafid, d) bisnafid, e) bibenilon [135, 163]. .....	48
<b>Rysunek 31.</b> Schemat budowy diod OLED, konstrukcja: a) najprostsza [297], b), c) wielowarstwowa [298]. .....	55
<b>Rysunek 32.</b> Diimidy aromatyczne (R, R', R <sup>1-4</sup> = H, alkil, aryl) [304]. .....	57

<b>Rysunek 33.</b> Zastosowanie naftaldiimidów – NDI [304] oraz piromelitodiimidów – PMI [305].	57
<b>Rysunek 34.</b> Funkcjonalizacja NDI poprzez podstawienie rdzenia w pozycji 2, 3, 6, 7 (kolor zielony) oraz N-imidu (kolor niebieski) [304].	58
<b>Rysunek 35.</b> a) Schemat reakcji syntezy oraz b) struktury chemiczne NITs 1 – 14.	62
<b>Rysunek 36.</b> Nałożone widma $^1\text{H}$ NMR związków NITs 1 - 14 (500 MHz, DMSO).	64
<b>Rysunek 37.</b> Widma COSY i HMQC związku NITs 13 (400 MHz, DMSO).	65
<b>Rysunek 38.</b> Nałożone widma $^{13}\text{C}$ NMR dla NITs 1 - 14 w zakresie aromatycznym (DMSO, 500 MHz) - oznaczenia liczbowe dotyczą atomów węgla przypisanych do części naftalowej jak przedstawiono na Rysunku 37.	67
<b>Rysunek 39.</b> Nałożone widma FT-IR dla NITs 1 - 14.	68
<b>Rysunek 40.</b> Sygnały zarejestrowane na widmie ( $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , FT-IR) charakterystyczne dla wybranych fragmentów cząsteczek NITs 1 – 14.	69
<b>Rysunek 41.</b> Optymalizacja geometrii NITs 1 - 14.	70
<b>Rysunek 42.</b> Diagramy gęstości stanów.	71
<b>Rysunek 43.</b> Widma absorpcji UV-Vis substratów Ts 1 - 14 oraz NITs 1 - 14, w a) metanolu (MeOH), b) acetonitrylu (ACN), c) chloroformie ( $\text{CHCl}_3$ ).	74
<b>Rysunek 44.</b> Właściwości kompleksujące poszczególnych NITs (10 $\mu\text{M}$ , MeOH, ligand:metal (1:1)).	75
<b>Rysunek 45.</b> a) Możliwy sposób chelatacji jonów metali przez NITs. Badania kompleksowania (10 $\mu\text{M}$ , MeOH, ligand:metal (1:1)) dla b) NITs 3 c) NITs 9.	76
<b>Rysunek 46.</b> Struktury i oznaczenia analogów tiosemikarbazonów (TSc).	77
<b>Rysunek 47.</b> Widma miareczkowania absorpcyjnego związków (10 $\mu\text{M}$ ) z metalami $\text{Fe}^{3+}$ i $\text{Cu}^{2+}$ (5 - 40 $\mu\text{M}$ ) w mieszaninie MeOH/PBS (9/1, v/v) w temperaturze pokojowej, 2 godziny po przygotowaniu próbek.	78
<b>Rysunek 48.</b> Proponowane sposoby kompleksowania pochodnych triapiny, zakładając zmiany w obrębie jednej cząsteczki	79
<b>Rysunek 49.</b> Schemat reakcji syntezy oraz struktury chemiczne otrzymanych a) i b) NDITs 1 – 3.	82
<b>Rysunek 50.</b> Nałożone widma $^1\text{H}$ NMR dla NDITs 1 – 3 oraz PMITs 1 - 3 (400 MHz, DMSO).	83
<b>Rysunek 51.</b> Nałożone widma $^{13}\text{C}$ NMR dla NDITs 1 – 3 oraz PMITs 1 - 3 (400 MHz, DMSO).	84
<b>Rysunek 52.</b> Optymalizacja geometrii NDITs 1 – 3 oraz PMITs 1 - 3.	85
<b>Rysunek 53.</b> Diagramy gęstości stanów oraz skład wybranych orbitali molekularnych w stanie podstawowym NDITs 1 – 3 oraz PMITs 1 - 3.	86
<b>Rysunek 54.</b> Widma absorpcji UV-Vis dla NDITs 1 - 3 i PMITs 1 - 3 w: a) metanolu (MeOH), b) acetonitrylu (ACN), c) chloroformie ( $\text{CHCl}_3$ ).	87
<b>Rysunek 55.</b> Właściwości kompleksujące przykładowych NDITs i PMITs w układzie MeOH/PBS (9/1, v/v).	88
<b>Rysunek 56.</b> Ogólny schemat syntezy ImNI.	90
<b>Rysunek 57.</b> a) Schemat reakcji syntezy oraz b) struktury chemiczne otrzymanych 3-NNI: 1 – 8.	91
<b>Rysunek 58.</b> Nałożone widma $^1\text{H}$ NMR związków 3-NNI 1 - 8 (400 MHz, 500MHz*, DMSO, temperatura pokojowa).	92
<b>Rysunek 59.</b> Nałożone widma $^{13}\text{C}$ NMR związków 3-NNI 1 - 8 (400 MHz, 500MHz*, DMSO, temperatura pokojowa).	93

<b>Rysunek 60.</b> a) Schemat reakcji syntezy oraz b) struktury chemiczne otrzymanych 3-ANI 1–8.	94
<b>Rysunek 61.</b> Nałożone widma $^1\text{H}$ NMR związków 3-ANI 1 - 8 (400 MHz, DMSO, temperatura pokojowa).	95
<b>Rysunek 62.</b> Nałożone widma $^{13}\text{C}$ NMR związków 3-ANI 1 - 8 (400 MHz, 500MHz*, DMSO, temperatura pokojowa).	96
<b>Rysunek 63.</b> Widma absorpcji dla 3-NNI 1 – 8 oraz 3-ANI 1- 8 w: a) dichlorometanie (DCM) i b) acetonie (AC).	98
<b>Rysunek 64.</b> a) Schemat reakcji syntezy oraz b) struktury chemiczne otrzymanych ImNI.	99
<b>Rysunek 65.</b> Widma $^1\text{H}$ NMR w a) DMSO dla ImNI, b) $\text{CDCl}_3$ dla ImNI: 1c, 2c, 4c.	101
<b>Rysunek 66.</b> Widma korelacyjne dla ImNI 1b w DMSO: a) COSY, b) HMQC.	103
<b>Rysunek 67.</b> Widma $^{13}\text{C}$ NMR w a) DMSO dla ImNI, b) $\text{CDCl}_3$ dla ImNI: 1c, 2c, 4c.	104
<b>Rysunek 68.</b> Widma FT – IR otrzymanych ImNI (KBr).	105
<b>Rysunek 69.</b> Nałożone widma FT - IR 3-NNI 1, 3-ANI 1, ImNI 1a.	106
<b>Rysunek 70.</b> Widma absorpcji dla ImNI w roztworze a) dichlorometanu i acetonitrylu b) w postaci warstw z ImNI c) oraz d) w postaci blend z PVK:PBD (1:1) o 2% zawartości wagowej ImNI.	107
<b>Rysunek 71.</b> Równowaga enolowo-ketonowa ImNI.	107
<b>Rysunek 72.</b> Porównanie właściwości emisyjnych w dichlorometanie (DCM) i acetonitrylu (ACN) pomiędzy: a) 3-ANI 1 a b) ImNI 1a, oraz właściwości emisyjne ImNI: 1a, 1b, 1c w: c) DCM, d) ACN. Stężenie badanych związków wynosiło 10 $\mu\text{M}$ , pomiar wykonano przy czułości detektora wynoszącej 500V, zdjęcia wykonane pod lampą UV przy wzbudzeniu 365 nm.	109
<b>Rysunek 73.</b> Właściwości emisyjne ImNI 1b: a) proponowany mechanizm, b) zmiany emisji po dodaniu $\text{Et}_3\text{N}$ , c) zmiany emisji po dodaniu TFA.	110
<b>Rysunek 74.</b> Zestawienie widm UV-Vis i PL w cieple stałym w postaci blend z PVK:PBD:ImNI (1:1:2% ImNI), dla ImNI: 1a, 1b, 1c, 2a, 2c, 3a, 4a, 5a, 5b, 5c.	112
<b>Rysunek 75.</b> a) Krzywe termogravimetryczne (TGA) oraz b) krzywe różniczkowe (DTG) badanych ImNI.	113
<b>Rysunek 76.</b> Termogramy DSC dla związków: a) ImNI 1a, b) ImNI 1b, c) ImNI 3a, d) ImNI 5c.	115
<b>Rysunek 77.</b> Woltamogramy CV procesu utleniania i redukcji dla związków ImNI 1a, 1b, 1c, 5b (pracująca elektroda węglowa; $v = 100 \text{ mV/s}$ ; 0,1M $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ w DCM).	116
<b>Rysunek 78.</b> Struktura diod OLED, w których warstwę aktywną stanowią:	118
<b>Rysunek 79.</b> Wartości energii LUMO i HOMO badanych ImNI, PEDOT:PSS, PVK, PBD oraz praca wyjścia ITO i Al.	119
<b>Rysunek 80.</b> Widma EL diod OLED o różnej zawartości ImNI 3a w warstwie aktywnej.	120
<b>Rysunek 81.</b> a) Widmo elektroluminescencji przy zmiennych wartościach napięcia zewnętrznego, b) wykres zależności intensywności EL od przyłożonego napięcia zewnętrznego dla urządzeń zawierających w warstwie aktywnej ImNI 3a o zawartości 2%, 15% i 100%.	121
<b>Rysunek 82.</b> Pochodne 3-ANI oraz ImNI wytypowane do badań biologicznych.	122
<b>Rysunek 83.</b> Fluorescencja komórek HCT 116 z dodatkiem roztworu związku: 1) 3-ANI 1, 1a) ImNI 1a, 1b) ImNI 1b, 1c) ImNI 1c o stężeniu 25 $\mu\text{M}$ , inkubowanych przez 2 godziny w temperaturze 37 $^\circ\text{C}$ . Zdjęcie z mikroskopu skaningowego. Skala 25 $\mu\text{m}$ .	124
<b>Rysunek 84.</b> Obrazy fluorescencji komórek HCT 116 wybarwionych pochodną ImNI 1b (25 $\mu\text{M}$ ) i trackerami specyficznymi dla organelli. Panel I i II przedstawia fluorescencję samego związku ImNI 1b lub modułu śledzącego. Panel III przedstawia połączone obrazy fluorescencji. Zdjęcia z mikroskopu skaningowego. Skala 25 $\mu\text{m}$ .	125

<b>Rysunek 85.</b> Mieszadło magnetyczne firmy MR Hei-Standard Heidolph. ....	127
<b>Rysunek 86.</b> Myjka ultradźwiękowa firmy BANDELIN SONOREX RK 52H. ....	127
<b>Rysunek 87.</b> Reaktor mikrofalowy firmy CEM model DISCOVER BenchMate. ....	127
<b>Rysunek 88.</b> Wyparka rotacyjna firmy BUCHI model Rotavapor® R-300. ....	127
<b>Rysunek 89.</b> Aparat do pomiaru temperatury topnienia firmy Stanford Research Systems OptiMelt MPA 100. ....	128
<b>Rysunek 90.</b> Analizator termograwimetryczny firmy Pyris-1, Perkin Elmer Thermal Analyzer. .....	128
<b>Rysunek 91.</b> Różnicowy kalorymetr skaningowy DSC firmy TA Instruments. ....	128
<b>Rysunek 92.</b> Spektrofotometr UV-Vis firmy a) Thermo Scientific Evolution 220, b) Perkin Elmer Lambda Bio 40, c) NIR firmy Jasco - V – 570. ....	129
<b>Rysunek 93.</b> Spektrofotometr firmy Varian Cary Eclipse. ....	129
<b>Rysunek 94.</b> Analizator elementarny firmy Vario EL III. ....	130
<b>Rysunek 95.</b> Spektrometr Thermo Scientific Nicolet iS5. ....	130
<b>Rysunek 96.</b> Spektrofotometr firmy Bruker Ascend 500. ....	130
<b>Rysunek 97.</b> Lampa UV firmy CAMAG UV Cabinet 4. ....	130
<b>Rysunek 98.</b> Mikroskop fluorescencyjny Zeiss Axio Observer.Z1. ....	133
<b>Rysunek 99.</b> Mikroskop Nikon Eclipse Ni-U. ....	134
<b>Rysunek 100.</b> Struktura diod OLED, w których warstwę aktywną stanowią: a) związek b) PVK:PBD:związek (1:1: 2% lub 15%). ....	135

## 8. SPIS TABEL

<b>Tabela 1.</b> Klasyfikacja otrzymanych związków .....	16
<b>Tabela 2.</b> Metody otrzymywania TSc (Opis do Rys. 7) [18].....	22
<b>Tabela 3.</b> Aktywność przeciwnowotworowa TSc oraz ich kompleksów .....	25
<b>Tabela 4.</b> Inhibitory enzymu reduktazy rybonukleotydowej RNR inaktywujące białka R1, R2, p53R2 [76]. .....	27
<b>Tabela 5.</b> Aktywność przeciwgrzybicza TSc .....	29
<b>Tabela 6.</b> Aktywność przeciwbakteryjna TSc.....	30
<b>Tabela 7.</b> Aktywność przeciwwirusowa TSc .....	30
<b>Tabela 8.</b> Kationy metali kompleksowane przez TSc .....	34
<b>Tabela 9.</b> Fragment piperydyny występujący w znanych farmaceutykach [134]. .....	35
<b>Tabela 10.</b> Fragment piperazyny występujący w znanych farmaceutykach [134].....	36
<b>Tabela 11.</b> Fragment morfoliny występujący w znanych farmaceutykach [134]. .....	37
<b>Tabela 12.</b> Pochodne naftalimidów stosowane jako cytotoksyki opisane w literaturze po 2017 roku. ....	49
<b>Tabela 13.</b> Pochodne naftalimidów zawierających piperydynę, piperazynę oraz morfolinę. ....	51
<b>Tabela 14.</b> Pochodne naftalimidów stosowane w obrazowaniu komórkowym. ....	53
<b>Tabela 15.</b> Pochodne naftalimidów stosowane jako sondy chemiczne. ....	54
<b>Tabela 16.</b> Pochodne naftalimidów tworzące kompleksy z kationami metali. ....	54
<b>Tabela 17.</b> Skład wybranych orbitali molekularnych w stanie podstawowym NITs 1 - 14.....	72
<b>Tabela 18.</b> Cytotoksyczność wybranych NITs oraz analogów TSc .....	80
<b>Tabela 19.</b> Cytotoksyczność względem linii komórek HCT 116 dla NDITs 1 – 3 oraz PMITs 1 - 3. ....	89
<b>Tabela 20.</b> Temperatura topnienia dla 3-NNI: 1 – 8 oraz 3-ANI: 1 - 8.....	97
<b>Tabela 21.</b> Parametry spektroskopowe UV-Vis i PL w roztworze i ciele stałym dla <b>ImNI</b> . ...	108
<b>Tabela 22.</b> Właściwości termiczne ImNI. ....	114
<b>Tabela 23.</b> Potencjały utleniania i redukcji wybranych ImNI i obliczone na ich podstawie IP i EA oraz wartości przerwy energetycznej.....	116
<b>Tabela 24.</b> Intensywność EL oraz położenie maksimum pasma EL diod o budowie ITO/PEDOT:PSS/ImNI/Al oraz ITO/PEDOT:PSS/PVK:PBD:ImNI/Al. ....	119
<b>Tabela 25.</b> Cytotoksyczność względem linii komórek HCT 116 oraz teoretyczna lipofilowość (LogP) obliczona w programie ACD/ChemSketch 14.01 dla 3-ANI oraz ImNI. ....	123
<b>Tabela 26.</b> Odczynniki chemiczne wykorzystywane do syntezy oraz badań otrzymanych związków. ....	137
<b>Tabela 27.</b> Tiosemikarbazydy wykorzystywane do otrzymywania NITs, NDITs oraz PMITs. ....	138
<b>Tabela 28.</b> Gramatura tiosemikarbazydów Ts 1-14 użytych do syntezy NITs 1- 14 oraz wydajność reakcji.....	139
<b>Tabela 29.</b> Gramatura tiosemikarbazydów Ts 1/4/13 użytych do syntezy NDITs 1- 3 oraz wydajność reakcji.....	147
<b>Tabela 30.</b> Gramatura tiosemikarbazydów Ts 1/13/15 użytych do syntezy PMITs 1- 3 oraz wydajność reakcji.....	149
<b>Tabela 31.</b> Objętość amin Ami 1-8 użytych do syntezy 3-NNI 1- 8 oraz wydajność reakcji. .	152
<b>Tabela 32.</b> Substraty użyte do syntezy 3-ANI 1- 8 .....	155
<b>Tabela 33.</b> Gramatura 3–aminonaftalimidów 3-ANI 1 – 8 oraz aldehydów Ald a – c użytych do syntezy ImNI.....	160
<b>Tabela 34.</b> Zestawienie badań wykonanych dla otrzymanych związków .....	171

## 9. CURRICULUM VITAE

### *Curriculum Vitae*

**Roksana Rzycka-Korzec**



#### **DANE PERSONALNE:**

**Data i miejsce urodzenia:** 22.09.1992 r. Żory

**Obywatelstwo:** polskie

#### **WYKSZTAŁCENIE:**

<b>2008 - 2011</b>	I Liceum Ogólnokształcące im. Karola Miarki w Żorach; Profil biologiczno-chemiczny
<b>2011 - 2014</b>	Uniwersytet Śląski w Katowicach; Wydział Matematyki Fizyki i Chemii; I stopień - licencjat - Chemia Leków
<b>2014 - 2016</b>	Uniwersytet Śląski w Katowicach, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii; II stopień - magisterium - Chemia Leków
<b>2015 - 2017</b>	Centrum Kształcenia Zawodowego i Ustawicznego w Katowicach, Kierunek: Technik Farmaceutyczny
<b>2017 - 2019</b>	Politechnika Śląska w Gliwicach, Kolegium Nauk Społecznych i Filologii Obcych, studia podyplomowe: Przygotowanie Pedagogiczne
<b>2016 – 2020</b>	Uniwersytet Śląski w Katowicach, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii; III stopień - doktorat – Chemia

#### **DOŚWIADCZENIE:**

<b>01.07.2013 – 31.07.2013</b>	Staż – CLPB Sp. z o. o. ul. Rybnicka 6, 44-335 Jastrzębie Zdrój Zespół Pracowni Badań Gazów i Pyłu
<b>01.08.2014 – 31.08.2014</b>	Staż – SGS Sp. z o. o. ul. Cieszyńska 52A 43-200 Pszczyna Dział Analiz Nieorganicznych

## 10. DOROBK NAUKOWY

### 10. 1. PUBLIKACJE

1. Mateusz Korzec, Sonia Kotowicz, **Roksana Rzycka-Korzec**, Ewa Schab-Balcerzak, Jan Grzegorz Małecki, Małgorzata Czichy, Mięczysław Łapkowski, *Novel  $\beta$ -ketoenamines versus azomethines for organic electronics: characterization of optical and electrochemical properties supported by theoretical studies*, Journal of Materials Science, 2020, 55, 3812-3832, IF: 3,442, pkt. MNiSW: 100
2. Mateusz Korzec, Sandra Senkała, **Roksana Rzycka-Korzec**, Sonia Kotowicz, Ewa Schab-Balcerzak, Jarosław Polański, *A highly selective and sensitive sensor with imine and phenyl-ethynyl-phenyl units for the visual and fluorescent detection of copper in water*, Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry, 2019, 382, 1-9, IF: 2,495, pkt. MNiSW: 70
3. Mateusz Korzec, Katarzyna Malarz, Anna Mrozek-Wilczkiewicz, **Roksana Rzycka-Korzec**, Ewa Schab-Balcerzak, Jarosław Polański, *Live cell imaging by 3-imino-(2-phenol)-1,8-naphthalimides: The effect of ex vivo hydrolysis*, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2020, IF: 2,92, pkt. MNiSW: 100 – w recenzji
4. **Roksana Rzycka-Korzec**, Anna Mrozek-Wilczkiewicz, Katarzyna Malarz, Jan Grzegorz Małecki, Ewa Schab-Balcerzak, Mateusz Korzec, Jarosław Polański, *New 1,8-naphthalicthiosemicarbazones with six-membered saturated heterocycle: synthesis, structural characterization and complexing properties*, PLOS ONE – w przygotowaniu
5. **Roksana Rzycka-Korzec**, Jarosław Polański, *Pochodne 1,8-naftalenoimidów – synteza oraz właściwości fizykochemiczne i biologiczne*, Wydawnictwo Naukowe Intellect, 2018, 105-122, ISBN: 978-83-950526-4-4 IF: 0, pkt. MNiSW: 5
6. Mateusz Korzec, Aleksandra Tkocz, **Roksana Rzycka**, Jacek Mularski, Robert Musioł, Jarosław Polański, *Synteza 1,4-dwupodstawionych triazoli*, Wydawnictwo Naukowe Network Solutions, 2015, 89 -96, ISBN: 978-83-63216-0, IF: 0, pkt. MNiSW: 5
7. Mateusz Korzec, **Roksana Rzycka**, Sandra Senkała, Ewelina Spaczyńska, Barbara Czaplińska, Wioletta Cieślík, Anna Mrozek-Wilczkiewicz, Marzena Rams-Baron, Robert Musioł, Jarosław Polański, *Synthesis of quinoline derivatives by using nano-Pd/Cu catalyst in the search of new fluorophores*, Ceska a Slovenska Farmacie, 2015, 64, 298-301, ISSN: 1805-4439, IF: 0, pkt. MNiSW: 5

## 10. 2. KONFERENCJE NAUKOWE MIĘDZYNARODOWE

### KOMUNIKATY USTNE

1. **Roksana Rzycka** Jarosław Polański, *Quinoline derivatives as cellular dyes*, Eurobiotech, Kraków, 11.09.2017r.
2. **Roksana Rzycka**, Jarosław Polański, *Catalytic properties of electrolytic copper and its conjugates in 1,3-dipolar cycloaddition*, XIX International Student Academic Session Materials and Technologies of XXI Century, Katowice, 18.05.2017r.
3. **Roksana Rzycka-Korzec**, Jarosław Polański, *Synthesis and properties of the new 1,8-naphthalenimide derivatives*, IV th International Scientific Conference Dilemmas of Scientific Research in Various Fields of Science, Katowice, 28.06.2018r.
4. **Roksana Rzycka-Korzec**, Jarosław Polański, *Synthesis of new 1,8-naphthalenimide derivatives combined with thiosemicarbazide*, XX Student Academic Session Materials and Technologies of XXI Century, Katowice, 17.05.2018r.

### POSTERY

1. **Roksana Rzycka**, Jarosław Polański, *Synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles in water – alternative to the environment*, Toxic Substances in the Environment, Kraków, 14.09.2017r.

## 10. 3. KONFERENCJE NAUKOWE KRAJOWE

### KOMUNIKATY USTNE

1. **Roksana Rzycka**, Jarosław Polański, *Zastosowanie miedzi elektrolitycznej w katalizie*, Ludzie Nauki, Warszawa, 02.09.2017r.
2. **Roksana Rzycka-Korzec**, Jarosław Polański, *Poszukiwanie nowych cytotoksyków opartych na strukturze 1,8-naftalenoimidów*, Młody Erudyta, Kraków, 18.05.2018r.
3. **Roksana Rzycka-Korzec**, Jarosław Polański, *Pochodne 1,8-naftalenoimidów – synteza oraz właściwości fizykochemiczne i biologiczne*, Doktorzy i Doktoranci – Prezentacja Tematyki Badawczej lub Przeglądowej, Warszawa, 30.06.2018r.

### POSTERY

1. **Roksana Rzycka**, Jarosław Polański, *Synteza 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-triazoli – analiza NMR w badaniu aktywności układu katalitycznego*, Aktualne Problemy Chemii Analitycznej, Katowice, 15.05.2015r.



- 2. Roksana Rzycka**, Jarosław Polański, *One-pot synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles using nano-Pd/Cu catalyst*, The XXXVIII Symposium chromatographic methods of investigating the organic compounds, Szczyrk, 26.05.2015r. - 29.05.2015r.
- 3. Roksana Rzycka**, Jarosław Polański, *Wykorzystanie reakcji „one pot” w syntezie 1,4-dwupodstawionych 1,2,3-triazoli*, *Pomiędzy Naukami*, Chorzów, 18.09.2015r.
- 4. Roksana Rzycka**, Jarosław Polański, *1,4-dwupodstawione 1,2,3-triazole – synteza metodą „one pot” przy wykorzystaniu nanoPd/Cu*, Zjazd Zimowy Sekcji Studenckiej PTChem, 05.12.2015r.
- 5. Roksana Rzycka**, Jarosław Polański, *Triazole podział i wykorzystanie w chemii medycznej*, *Nauka i Biznes*, 12.12.2015r.
- 6. Roksana Rzycka**, Jarosław Polański, *Synteza 1,4-dipodstawionych-1,2,3-triazoli metodą „one pot” w obecności katalizatora nano-Pd/Cu*, *Pomiędzy Naukami*, Chorzów, 16.09.2016r.
- 7. Roksana Rzycka**, Jarosław Polański, *Miedź elektrolityczna w katalizie – morfologia i właściwości*, *Kryształki Molekularne*, Warszawa, 06.09.2017r. – 08.09.2017r.
- 8. Roksana Rzycka**, Jarosław Polański, *Spektroskopia NMR w badaniach aktywności katalitycznej w reakcji kaskadowej*, *Aktualne Problemy Chemii Analitycznej*, Katowice, 12.05.2017r.
- 9. Roksana Rzycka**, Jarosław Polański, *Wykorzystanie katalizatorów miedziowych w syntezie 1,4-dipodstawionych 1,2,3-triazoli*, *Pomiędzy Naukami*, Chorzów, 15.09.2017r.
- 10. Roksana Rzycka-Korzec**, Jarosław Polański, *Modyfikacje syntezy pochodnych bezwodnika 3-nitro-1,8-naftalenowego w poszukiwaniu nowych związków cytotoksycznych*, *Aktualne Problemy Chemii Analitycznej*, Katowice, 11.05.2018r.